UNIVERSITÉ DE PARIS - FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1961-1962 SÉRIE U, N° 357

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR L'OBTENTION DU

TITRE DE DOCTEUR D'UNIVERSITÉ EN PHARMACIE

PAR

Roger LE BRETON

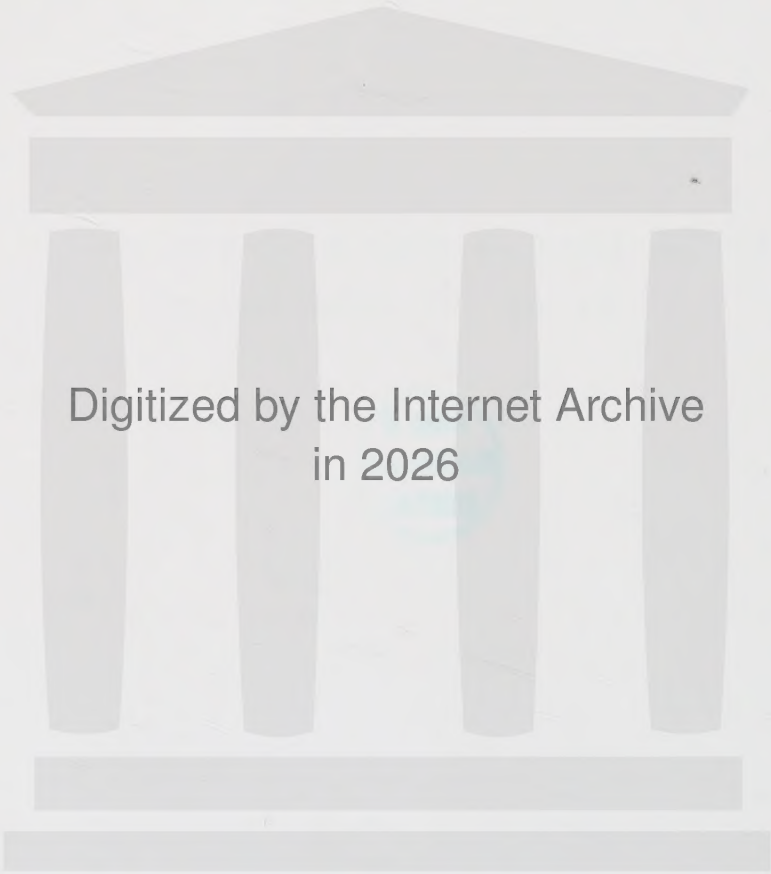
DOCTEUR EN MÉDECINE

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE L'ÉTAIN ET DE SES DÉRIVÉS

Soutenue en Juin 1962 devant la Commission d'Examen

JURY { MM. R. TRUHAUT, *Président*
P. MALANGEAU, *Professeur*
C. BOUDÈNE, *Professeur*

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE L'ÉTAIN ET DE SES DÉRIVÉS


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538124_0025

UNIVERSITÉ DE PARIS - FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1961-1962 SÉRIE U, N° 357

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR L'OBTENTION DU

TITRE DE DOCTEUR D'UNIVERSITÉ EN PHARMACIE

PAR

Roger LE BRETON

DOCTEUR EN MÉDECINE

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE L'ÉTAIN ET DE SES DÉRIVÉS

Soutenue en Juin 1962 devant la Commission d'Examen

JURY { MM. R. TRUHAUT, *Président*
P. MALANGEAU, *Professeur*
C. BOUDÈNE, *Professeur*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM.	G. VALETTE, ✻, ✪ C. .	Doyen
	M. M. JANOT, ✻, ✪ C.	Assesseur
	L. RODINEAU	Secrétaire Général
	L. JEANDEL, ✪ I. . .	Secrétaire Général-Adjoint,
Mme	S. CERTAIN, ✪ I. . .	Secrétaire
Mme	M. L. ESPINASSE, ✪ I.	Secrétaire

DOYEN HONORAIRE

M.	René FABRE, C ✻, ✪ C.	Membre de l'Institut

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	René FABRE, C ✻, ✪ C.	Membre de l'Institut
	DELÉPINE, C ✻, ✪ C. .	Membre de l'Institut
	LAUNOY, O ✻, ✪ I. .	
	FLEURY, O ✻, ✪ I. .	
	MASCRE, O ✻, ✪ C. .	
	PICON, O ✻, ✪ I. . . .	
	BEDEL, ✻, ✪ I. . . .	

PROFESSEURS

MM.	M. M. JANOT, ✻, ✪ I.	Pharmacie galénique (T.)
	G. VALETTE, ✻, ✪ I. .	Pharmacodynamie (T.)
	R. PARIS, ✻, ✪ I. . .	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale (T.)
	M. GUILLOT, ✻, ✪ I. .	Physique (T.)
	J. GAUTIER, ✻, ✪ I. .	Chimie Organique (T.)
Mlle	S. LAMBIN, ✻, ✪ I. .	Microbiologie (T.)

MM.	Y. Raoul, ✻, ⊙ I. .	Physiologie (T.)
	J. Courtois, ✻, ⊙ I. .	Chimie biologique (T.)
	L. Domange, ✻, ⊙ I.	Chimie minérale (T.)
	P. Creté, ✻, ⊙ I. . .	Botanique (T.)
	R. Truhaut, O ✻, ⊙ I.	Toxicologie et Hygiène industrielle (T.)
	A. Morette, ✻, ⊙ I.	Hydrologie (T.)
	R. Cavier, ⊙ I. . . .	Parasitologie (T.)
	A. Quevauviller, ⊙ I.	Hygiène et Éducation sanitaire
	R. Moreau, ✻, ⊙ I. .	Pharmacie chimique (T.)
	J. Guy, ⊙ I.	Mathématiques appliquées aux sciences physiques et biologiques (T. P.)
	A. German, ⊙ I. . .	Virologie et sérologie (T. P.)
	M. Piette, ⊙ I. . . .	Biologie sanguine (T. P.)
	P. Malangeau, ⊙ A.	Chimie analytique (T.)
	M. Girard, ⊙ I. . . .	Chimie appliquée à l'expertise (T.)
	G. Dillemann. . . .	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T.)
	G. Deysson, ⊙ I. . .	Cytologie végétale (T. P.)
	J. Flahaut, ⊙ A. . .	Minéralogie (T. P.)
	C. Boudène	Professeur sans chaire
	A. Le Hir.	Professeur sans chaire
	J. Renault, ⊙ A. . .	Professeur sans chaire

MAITRES DE CONFÉRENCES

MM.	Y. Cohen	Sciences naturelles
	P. Laruelle	Physique
	G. Le Moan.	Toxicologie
	P. Rossignol	Pharmacodynamie
	H. Renault, ⊙ A. . .	Pharmacie chimique
	C. Paoletti	Radio-isotopes. Applications à la Biologie et à la Pharmacie
	A. Mangeot	Chimie analytique
	P. Delaveau	Biologie végétale
	P. Reynaud.	Sciences physico-chimiques
	J. Poisson	Sciences naturelles
	A. Desvignes, ⊙ A. .	Microbiologie
	F. Percheron. . . .	Biochimie
	J. Savel	Sciences naturelles
	J. Bory.	Sciences naturelles

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	P. Binet	Parasitologie
	P. Gesteau, ✻, ⊙ I. .	Physique biologique
	J. Gounelle	Analyse appliquée au contrôle des médicaments (section biologie)

MM.	J. HARISPE, ✪ I. . .	Chimie générale et pharmaceutique
	J. HENRY	Chimie (4e année)
Mme	J. HUBERT	Microbiologie
MM.	R. LEDUC	Microbiologie
	M. LEMONNIER	Chimie analytique (2e et 3e années)
Mlle	S. LONGUEVALLE, ✪ I.	Service des examens de chimie
MM.	F. PELLERIN	Chimie analytique (2e et 3e années)
	R. PERLES (F. F.) . .	Chimie biologique
	J. PESTIS (F. F.). . .	Biologie animale
	P. POULLAIN.	Hématologie
	J. RIVET (F. F.) . . .	Physique
Mme	M. ROBERT	Sérologie
Mlle	A. ROLLEN, ✵, ✪. . .	Biologie végétale
	L. SEGUIN (F. F.) . .	Analyse appliquée au contrôle des médicaments (section physico-chimique)
Mme	H. SEILLER (F. F.). .	Pharmacie galénique industrielle
M.	J. YONGER (F. F.) . .	Chimie analytique (1re année)

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE ET DE PHARMACODYNAMIE

M.	A. CAVE.	Chef de travaux de pharmacotechnie galénique
Mlle	H. MORIN, ✪ A. . . .	Chef de travaux de pharmacodynamie
M.	ROBBA	Chef de travaux de pharmacotechnie chimique

BIBLIOTHÈQUE

Mlle	Y. RUYSSEN, ✵, ✪ I .	Conservateur, chargée de la Direction
Mlle	LAVAUD, ✪ I.	Conservateur
Mmes	DESGRIPPES, ✪ I. . .	Bibliothécaire
	KREHMER, ✪ I. . . .	Bibliothécaire

A Monsieur le Professeur R. TRUHAUT

PROFESSEUR DE TOXICOLOGIE ET D'HYGIÈNE INDUSTRIELLE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS
PHARMACIEN EN CHEF DES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES DE LA SEINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui n'a pas hésité en dépit de ses importantes fonctions à me consacrer un temps précieux en acceptant d'examiner et de présider cette thèse.

J'apprécie tout l'honneur qu'il me fait et le prie de trouver ici le témoignage de ma vive reconnaissance.

A Messieurs les Professeurs
membres du jury

A Monsieur le Professeur P. MALANGEAU
professeur de chimie analytique
a la faculté de pharmacie de paris
pharmacien en chef des hopitaux psychiatriques de la seine

que je remercie de sa grande bienveillance et de l'intérêt qu'il a bien voulu accorder à mon travail.
En hommage reconnaissant.

A Monsieur le Professeur C. BOUDÈNE

en le remerciant vivement du cordial accueil qu'il m'a toujours réservé pour la mise au point de ce travail, je l'assure de mon entière sympathie.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES FILLES

A MES PARENTS

A MES AMIS

INTRODUCTION

L'étain déjà mentionné au temps de Moïse est un des métaux les plus anciennement connus et utilisés. Plus tard les Phéniciens l'ont transporté de Grande-Bretagne vers le Moyen-Orient et l'Asie. Les Romains ont transformé le nom Stan employé jusqu'alors en Stannum. Ce métal a été cité par Homère dans l'Iliade. Au temps de Pline qui l'a désigné sous le nom de Plomb blanc dans son Historia Naturalis, l'étain était employé pour recouvrir les objets en cuivre ou en laiton afin de les préserver de l'oxydation de l'air et pour solidariser le cuivre et le fer sous forme d'alliage comprenant un tiers de plomb. L'étain, malgré le craquement qu'il laisse entendre lorsqu'on le plie en raison de sa structure fibreuse cristalline, est suffisamment plastique pour se prêter aux usages artistiques. Très tôt la gravure sur les assiettes et les brocs d'étain a été florissante. Au XVI^e^ siècle ont été ciselées de très belles pièces d'orfèvrerie. Après une éclipse au XVII^e^ siècle par des métaux plus précieux l'étain a été à nouveau utilisé pour faire des médaillons, des plaquettes et des statues.

L'étain est relativement peu répandu à la surface du globe, mais ses qualités, surtout mécaniques, qui le rendent indispensable, font que son extraction a été développée et ses propriétés très étudiées. Les nombreuses applications domestiques et industrielles déjà anciennes et d'autres plus récentes ont fait de l'étain un métal commun. L'intérêt de l'étain provient essentiellement de son inaltérabilité à l'air, de son bas point de fusion, de sa malléabilité et il faut ajouter sa non toxicité selon une croyance bien établie.

L'emploi de l'étain comme médicament est des plus anciens. Au temps de Paracelse il a été utilisé sous forme de poudre contre les parasites intestinaux. L'électuaire de Mathieu en contenait de

25 à 30 %. L'emploi de l'étain à fortes doses (5 à 20 grammes) comme vermifuge, sans accidents connus, a donné crédit à son absence de toxicité. On a pensé depuis fort longtemps que l'innocuité de l'étain était due à sa quasi insolubilité dans les liquides de l'organisme qui limite se résorption. Les expériences de Proust ainsi que celles de Bayen et Charlard confirment l'absence de toxicité de l'étain. Les travaux anciens qui apportent la contradiction comme ceux de Gmelin [1] ne sont pas convaincants car à l'époque l'étain n'était pas pur et contenait du plomb, de l'arsenic par exemple et il n'est pas étonnant dans ces conditions d'avoir observé des troubles à la suite de l'ingestion d'aliments cuits dans des récipients d'étain. Les observations d'Orfila [2] sur des animaux soumis à des ingestions de chlorure d'étain mettent en évidence surtout une action caustique propre à ce dérivé. Gosthauer [3] ne signale pas de cas d'intoxication par lę métal étain. Plus récemment les travaux de Frouin et Grégoire [4] ont accrédité l'innocuité des sels minéraux d'étain. Frouin [5] cite le cas d'une jeune fille qui a ingéré, en une année à titre préventif de l'acné, un mélange d'étain et d'oxyde d'étain correspondant à 50 grammes d'étain métallique, sans dommage pour sa santé. Compton [6-7] signale la prise par un malade en un mois et demi de 35 grammes d'étain et de 0,63 gramme de protoxyde d'étain. Chomé et Frouin [8] rapportent le traitement de deux nourrissons âgés de 16 et 26 jours par 0,30 gramme d'étain et 0,05 gramme de protoxyde d'étain chaque jour pendant 5 et 12 jours. L'étain et l'oxyde d'étain offerts aux malades dans 22 spécialités pharmaceutiques largement diffusées contre la furonculose et les tœnias ne paraissent pas avoir donné lieu à des intoxications.

Un tel ensemble de faits a engendré une confiance dans l'étain sur laquelle a été basée une tentative d'utilisation en thérapeutique d'un dérivé organique : le diiododiéthylétain. Le malheureux aboutissement de cet essai qui a représenté pour beaucoup une surprise a donné le signal en 1953 pour l'entreprise de nouveaux travaux sur la toxicité de certains dérivés de l'étain. Notre qualité d'expert dans cet accident collectif nous avait interdit de publier les résultats de recherches exposés dans plusieurs rapports judiciaires dont le dernier a été déposé en 1955. Mais maintenant nous nous proposons de développer dans le présent travail l'étude toxicologique de l'étain qui est essentiellement celle de ses dérivés organiques. Cet exposé trouve un intérêt dans la multiplication récente des emplois des dérivés organiques de l'étain comme fongicides, stabilisants de matières plastiques servant à faire des ustensiles de cuisine, et dans la recherche des doses toxiques chez l'homme pour éviter les accidents professionnels et thérapeutiques.

Dans une première partie nous rappellerons les modes d'obtention de l'étain, de ses dérivés minéraux et de ses dérivés organiques, nous exposerons leurs principales propriétés physiques et chimiques en insistant sur celles qui conditionnent l'activité biologique, nous citerons les méthodes de détection et de dosage qui permettent de contrôler les lieux d'action de ce corps.

Dans une deuxième partie nous ferons l'étude de l'action toxique de l'étain et de ses dérivés sur les organismes inférieurs et supérieurs dont l'homme.

La troisième partie sera consacrée à l'étude de la localisation de l'étain dans les organismes animaux et humains à l'état normal et au cours des intoxications.

La quatrième partie envisagera les effets des dérivés de l'étain sur les principales fonctions physiologiques.

La cinquième partie traitera des effets de ces dérivés sur la cellule et les tissus.

Nos conclusions porteront sur les difficultés rencontrées dans chacun de ces domaines en particulier celles qui n'ont pas encore été expliquées.

***

Nous ne pouvons commencer cet exposé sans exprimer à Monsieur le Professeur Truhaut nos sincères remerciements pour nous avoir permis de présenter un travail sur des questions qu'il connaît si parfaitement.

Depuis vingt-sept ans nous avons suivi sa rapide et brillante ascension tant dans l'enseignement que parmi les chercheurs internationaux. Il n'est pas de jour ou dans notre pratique nous n'utilisions l'une des nombreuses techniques qu'il a proposées. Nous sommes heureux de cette occasion qui s'offre à nous pour lui présenter l'expression de notre grande considération.

Il nous est particulièrement agréable de remercier pour leur dévouée et fructueuse collaboration d'éminents spécialistes comme :

MM. P. Barchewitz . . .	Professeur à la Faculté des Sciences de Paris
C. Paquot	Maître de Recherches, Directeur du Laboratoire Général des Corps Gras au Centre National de la Recherche Scientifique
J. Deschamps	Ingénieur chimiste des Poudres
M. Pinta	Ingénieur Docteur
Mlle S. Courtecuisse. . .	Pharmacien, Ingénieur chimiste

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS SUR L'ÉTAIN ET SES DÉRIVÉS

L'étain de symbole Sn considéré comme métal commun est cependant peu répandu à la surface du globe dont il représenterait le millième des roches ignées, peu d'entre elles étant stannifères. Rencontré rarement à l'état natif, son minerai est la cassiterite ou bioxyde d'étain SnO_2, qui se présente dans la nature tantôt en cristaux nets, tantôt en masses stalactiformes. L'étain se rencontre également dans d'autres métaux complexes souvent sulfurés tels que la stannite ou pyrite d'étain (SnS_2, Cu_2S, FeS). Les principaux gisements se trouvent par ordre d'importance en Malaisie, Bolivie, Indonésie, Congo, Thaïlande, Nigéria et Chine. Les gisements européens sont en voie d'épuisement (Cornouailles, Saxe, Bohême). L'exploitation de la mine de Saint-Renan (Finistère) fournit 400 kg d'étain par jour alors que les besoins français sont de 12.000 tonnes par an.

L'étain est vendu sous marques qui correspondent à des caractéristiques de pureté. Le choix est déterminé par la quantité d'impuretés tolérable dans le produit fini. L'étain utilisé pour l'étamage des articles à usage alimentaire doit être d'excellente qualité, les taux d'impuretés étant limités par les services de la Santé Publique.

Les étains destinés aux alliages doivent de même satisfaire à des caractéristiques variables selon les cas.

CHAPITRE PREMIER

MODES D'OBTENTION DE L'ÉTAIN ET DE SES DÉRIVÉS

I. — MODES D'OBTENTION DE L'ÉTAIN

L'élaboration de l'étain comporte différents stades. Tout d'abord le minerai brut est concentré et débarrassé de la majeure partie des métaux qui l'accompagnent, puis il est réduit par chauffage avec du charbon et l'étain brut ainsi obtenu subit un affinage.

Les sables stannifères ou les minerais sont soumis à des lavages qui entraînent les substances siliceuses ou argileuses de la gangue. Après cette concentration mécanique, un grillage convertit les métaux autres que le wolfram en oxydes. Le wolfram et l'oxyde de fer sont séparés par action magnétique; les oxydes de cuivre et de bismuth sont éliminés par l'acide sulfurique.

Le bioxyde d'étain brut est réduit à 1000° par l'oxyde de carbone, l'hydrogène ou par simple mélange avec le charbon.

L'affinage de l'étain se fait par liquation ou par voie électrolytique.

II. — MODES D'OBTENTION DES DÉRIVÉS MINÉRAUX

1) Hydrure d'étain.

L'hydrure d'étain SnH_4 se forme par action de l'acide chlorhydrique dilué sur un alliage d'étain-magnésium ou par réduction à l'aide du magnésium d'une solution sulfurique de sulfate stan-

nique. L'hydrure d'étain est obtenu en électrolysant une solution très diluée de sulfate d'étain tétravalent avec des électrodes d'étain ou de plomb.

2) Oxydes d'étain.

L'étain forme avec l'oxygène deux oxydes SnO et SnO_2.

L'oxyde d'étain bivalent SnO est obtenu à partir de l'hydroxyde stanneux que l'on déshydrate de diverses manières par chauffage dans un courant de gaz carbonique ou par ébullition en présence d'un petit excès d'alcali.

L'hydroxyde stanneux est obtenu en ajoutant de l'ammoniaque ou un carbonate alcalin à une solution de chlorure stanneux.

L'oxyde d'étain tétravalent SnO_2 se forme par chauffage de l'étain à une température voisine de son point d'ébullition. Il se produit également en traitant l'étain par l'acide nitrique et en calcinant le produit.

3) Chlorures d'étain.

Le chlore donne avec l'étain des types de sels correspondant à deux degrés d'oxydation, le chlorure stanneux $SnCl_2$ et le chlorure stannique $SnCl_4$.

Le chlorure stanneux hydraté est obtenu par action de l'acide chlorhydrique sur l'étain. Le chlorure stanneux anhydre est obtenu en déshydratant le chlorure stanneux hydraté par chauffage à l'abri de l'air ou dans un courant de gaz chlorhydrique.

Le chlorure stannique est préparé par action directe du chlore sec sur de l'étain en grenaille.

4) Sulfures d'étain.

L'étain et le soufre forment deux combinaisons : les sulfures SnS et SnS_2.

Le sulfure stanneux est préparé par fusion du soufre et de l'étain ou par chauffage de l'étain avec du pentasulfure de sodium.

Le sulfure stannique ou or mussif est obtenu par saturation d'une solution chlorhydrique de chlorure stanneux par le gaz sulfureux.

5) Nitrate d'étain.

Le nitrate stanneux $Sn(NO_3)_2$ se forme par action de l'acide nitrique dilué et froid sur l'étain.

III. — MODES D'OBTENTION DES DÉRIVÉS ORGANIQUES

Rappelons tout d'abord la classification de ces dérivés donnés dans le livre de Beilstein [9] dans laquelle les corps contenant un atome d'étain par molécule sont classés selon le nombre de groupes alcoyles ou aromatiques attachés à l'atome d'étain.

Il est distingué les composés de formule générale suivants :

a) R_4Sn tétra alcoyles et aryles étain;

b) R_3SnX tri alcoyles et triaryles étain, hydroxydes et sels;

c) R_2SnX_2 di alcoyles et diaryles étain, oxydes et sels;

d) $RSnX_3$ trihalogénures d'alcoyles et aryles étain, acides alcoyles et arylstanniques;

e) $R_3Sn\text{-}SnR_3$ hexaalcoyles et hexaaryldistannanes.

Mack, Heights et Parker [10] proposent une nouvelle classe de composés organostanniques de formule générale :

$$(RO)_1 - (SnO)_n - \begin{matrix} R_3 \\ | \\ R_2 \\ | \\ R_4 \end{matrix}$$

dans laquelle $(RO)_1$ est un radical aliphatique, alicyclique ou aryle alcoyle,

R_2 est le radical alcoyle, alicyclique ou aryle résiduel du premier groupe $(RO)_1$,

R_3 et R_4 désignent des membres du groupe aryle ou alcoyle et n désigne le degré de polymérisation.

En 1955 Luijten et Van der Kerk [11] dans une mise au point sur les dérivés organiques de l'étain fournissent leurs différents modes de préparation.

A) Synthèses directes à partir de l'étain et des alliages d'étain.

1) *Action des halogénures d'alcoyle sur l'étain.*

La poudre d'étain et l'halogénure d'alcoyle chauffés en tube scellé à 160-180°, produisent le dihalogénure de dialcoylétain selon la formule :

$$Sn + 2RX \rightarrow R_2SnX_2$$

Frankland [12] en 1852 étudie la réaction de l'étain et de l'iodure d'éthyle. Quelques années plus tard Cahours [13] utilise

l'iodure de méthyle pour préparer les composés méthylés de l'étain. En 1917 la réaction de l'étain et du bromure d'éthyle est recommandée pour la préparation du dibromodiéthylétain.

Karantassis et Vassiliades [14] obtiennent les dérivés diiodiméthyl, diéthyl, di-n-propyl, diisobutyl et diisoamyl étain en chauffant l'étain et l'iodure d'alcoyle correspondant dans un tube scellé pendant 32 à 35 heures à des températures de 140 à 180°.

Smith et Rochow [15] préparent le dichlorodiméthylétain avec de l'étain contenant quelques pour cent de cuivre et action du chlorure de méthyle.

Kocheshkov [16] étudie en 1928 la réaction de l'étain avec les halogénures de méthylène selon l'équation :

$$3CH_2Br_2 + 2Sn \rightarrow 2CH_3SnBr_3 + C$$

2) *Action des halogénures d'alcoyle ou d'aryle sur les alliages de sodium.*

Par chauffage à reflux de l'alliage étain-sodium et de l'halogénure d'alcoyle il se forme selon les équations de Krause et Von Grosse [17] les dérivés tétraalcoylés de l'étain :

$$Sn + 2RX \rightarrow R_2Sn\,X_2$$
$$R_2SnX_2 + RX + 2Na \rightarrow R_3SnX + 2NaX$$
$$R_3SnX + RX + 2Na \rightarrow R_4Sn + 2NaX$$

Lowig [18] en traitant un alliage contenant 14 % de sodium par l'iodure d'éthyle isole l'iodure de triéthylétain, le diéthylétain et l'hexaéthyldistannane.

En 1889 Polis [19] prépare par cette méthode pour la première fois le tétraphénylétain.

3) *Action des composés organo-métalliques sur l'étain.*

Letts et Collie [20] en 1886 montrent la formation de tétraalcoylétain par action sur la poudre d'étain à 150° de l'halogénure d'alcoyle de zinc.

En 1939 Nad et Kocheshkov [21] décrivent une méthode de préparation des halogénures de tétraarylétain et de triarylétain à partir des composés organo-mercuriels.

L'alliage étain-sodium $SnNa_2$ chauffé avec le chlorure de phénylmercure donne du tétraphénylétain, et une petite quantité d'hexaphényldistannane selon les réactions suivantes :

$$SnNa_2 + 2C_6H_5HgCl \rightarrow (C_6H_5)_2Sn + 2NaCl + 2Hg$$
$$3(C_6H_5)_2Sn \rightarrow (C_6H_5)_6Sn_2 + Sn$$
$$2(C_6H_5)_2Sn \rightarrow (C_6H_5)_4Sn + Sn$$

Par chauffage de la poudre d'étain avec le chlorure de phénylmercure se forme du chlorure de triphénylétain.

B) Synthèses à partir des dérivés minéraux de l'étain.

1) *Action des tétrahalogénures d'étain sur les composés organo-métalliques.*

Quand les tétrahalogénures d'étain réagissent avec les dialcoyles de zinc, les halogénures d'alcoyl-magnésium ou d'alcoyl-lithium, les atomes d'halogènes sont graduellement remplacés par des groupes alcoyles. Le produit final de la réaction est un tétraalcoylétain selon la réaction de Grignard :

$$SnX_4 + 4RMgX \rightarrow R_4Sn + 4MgX_2$$

Un excès du dérivé organo-métallique est nécessaire pour obtenir une réaction complète. Mais même avec cet excès il se forme une petite quantité d'halogénure de trialcoylétain. La purification peut être obtenue par agitation de la solution éthérée avec une solution de fluorure de potassium dans l'alcool dilué car ainsi les halogénures de trialcoylétain sont convertis en dérivés fluorés correspondants qui sont insolubles [Krause 22].

La réaction de Buckton [23] qui fait agir le tétrahalogénure d'étain sur le dérivé dialcoyle de zinc n'a plus qu'un intérêt historique. Une méthode très employée consiste dans la réaction des tétrahalogénures d'étain avec les halogénures d'alcoyl-magnésium. Cette réaction n'est pas limitée aux composés aliphatiques et permet la préparation des dérivés tétraarylés de l'étain.

En 1871 Ladenburg [24] prépare le phényltriéthylétain par chauffage à reflux de l'iodure de triéthylétain et du bromobenzène en présence de sodium. En 1925 la préparation du tétraphénylétain à partir du chlorure stannique, du bromure de benzène et du sodium est décrite par Tabern, Orndorff et Dennis [25]. Lesbre et Rouet [26] obtiennent le tétra p. tolylétain d'une manière similaire.

2) *Action du chlorure stanneux sur les dérivés organo-métalliques.*

Nesmeyanov et Kocheshkov [27] obtiennent le dichlorodiarylétain à partir du chlorure stanneux et du dérivé diaryle mercuriel selon la réaction :

$$SnCl_2 + R_2Hg \rightarrow R_2SnCl_2 + Hg$$

Kocheshkov et Freidlina [28] préparent le dichlorodiéthylétain par action du chlorure stanneux et du dichlorodiéthylplomb dans l'alcool absolu bouillant.

3) *Action de l'halogénure stanneux sur l'halogénure d'alcoyle.*

Ainsi l'iodure stanneux et l'iodure de méthyle chauffés dans un tube scellé donnent le triiodométhylétain selon la formule :

$$SnI_2 + CH_3I \rightarrow CH_3SnI_3$$

4) *Action du stannite de potassium et des halogénures d'alcoyle ou d'aryle.*

Quand le stannite de potassium réagit avec les halogénures d'alcoyle ou d'aryle en solution alcoolique diluée, les sels de potassium d'alcoyle ou d'aryle des acides stanniques se forment selon la réaction :

$$K_2SnO_2 + RX \rightarrow RSnOOK + KX$$

5) *Action des halogénures stanneux ou stanniques sur les sels de diazonium.*

Nesmeyanov, Kocheshkov et Klimova [29] observent que le mélange de solution de chlorure de benzène diazonium et de chlorure stannique conduit à la formation d'un précipité de composition $(C_6H_5N_2Cl)_2\ SnCl_4$.

Quand ce composé est traité par de l'acétate d'éthyle bouillant en présence de poudre de zinc, de cuivre ou d'étain il est décomposé en dichlorodiphénylétain, azote et chlorure du métal selon la réaction :

$$(C_6H_5N_2Cl)_2SnCl_4 + 2M_{11} \rightarrow (C_6H_5)_2SnCl_2 + 2N_2 + 2M_{11}Cl_2$$

C) **Synthèses à partir de composés organiques de l'étain.**

1) *Action des halogènes sur les dérivés tétraalcoylés ou arylés de l'étain.*

Par action des halogènes sur les groupes alcoyle ou aryle des tétraalcoyles ou tétra-aryles étain il se fait un remplacement selon les réactions :

$$R_4Sn + X_2 \rightarrow R_3SnX + RX$$
$$R_3SnX + X_2 \rightarrow R_2SnX_2 + RX$$

2) *Action des tétrahalogénures d'étain sur les dérivés tétraalcoylés ou tétraarylés de l'étain.*

Selon les proportions mises en jeu, il est obtenu :

$$\begin{aligned} \text{I} &— 3R_4Sn + SnX_4 \rightarrow 4R_3SnX \\ \text{II} &— R_4Sn + SnX_4 \rightarrow 2R_2SnX_2 \\ \text{III} &— R_4Sn + 3SnX_4 \rightarrow 4RSnX_3 \end{aligned}$$

Ces réactions donnent de bons rendements pour :

R = phényle ou tolyle
et X chlorure ou bromure.

Les réactions I et II sont seules satisfaisantes pour :

R = méthyle, éthyle, n-propyle ou n-butyle.

3) *Action des acides sur les dérivés tétraalcoyles et tétraaryles étain.*

La réaction est celle-ci :

$$R_4Sn + HA \rightarrow R_3SnA + RH$$

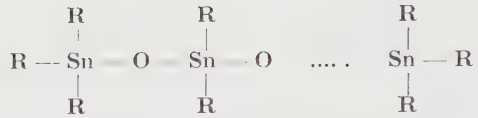
Lesbre [30] a étudié quantitativement l'action des acides organiques sur les tétraalcoyles étain. Bahr [31] obtient le chlorure de phénylétain en faisant passer l'acide chlorhydrique gazeux dans une solution de tétraphénylétain dans le chloroforme à la température ordinaire. Meals [32] prépare dans les mêmes conditions les chlorures de tri-n-dodecyle, tri-n-tétradecyle, tri-n-hexadecyle et tri-n-octadecylétain.

4) *Action des dialcolyles étain ou des hexaalcoyles distannanes sur les composés organo-mercuriels.*

Les dialcoyles-étain et hexaalcoyles-distannanes réduisent les composés organo-mercuriels ou le chlorure mercurique en mercure avec formation des composés organiques de l'étain des types R_4Sn, R_3SnX ou R_2SnX_2.

5) *Action des alkoxydes métalliques basiques sur les dihalogénures dialcoyl, diaryl ou alcoylarylétain.*

Les dihalogénures dialcoylétain réagissent avec les alkoxydes métalliques basiques dans un solvant organique anhydre pour donner les dialkoxydes d'étain qui se polymérisent selon la formule :



Ces substances sont des stabilisateurs des résines halogénées.

6) *Préparation des composés mixtes.*

La synthèse de ces dérivés est faite en général avec les organomagnésiens ou les dérivés organiques du lithium. Pope et Peachey [33] employant un dialcoylzinc préparent le diméthyl-éthyl-n-propylétain selon les réactions :

$$2(CH_3)_3SnI + (C_2H_5)_2Zn \rightarrow 2(CH_3)_3(C_2H_5)Sn + ZnI_2$$
$$(CH_3)_3(C_2H_5)Sn + I_2 \rightarrow (CH_3)_2(C_2H_5)SnI + CH_3I$$
$$2(CH_3)_2(C_2H_5)SnI + (C_3H_7)_2Zn \rightarrow 2(CH_3)_2(C_2H_5)(C_3H_7)Sn + ZnI_2$$

7) *Préparation des stannanes.*

Les stannanes peuvent être généralement préparés par traitement d'un alcoyl ou arylétain sodium par le bromure d'ammonium dans l'ammoniaque liquide. La réaction est la suivante :

$$(C_6H_5)_3SnNa + NH_4Br \rightarrow (C_6H_5)_3SnH + NaBr + NH_3$$

L'halogénure d'alcoylétain traité avec l'hydrure d'aluminium lithium en solution éthérée donne l'alcoylstannane correspondant selon la formule :

$$2R_2SnX_2 + LiAlH_4 \rightarrow 2R_2SnH_2 + LiX + AlX_3$$

8) *Préparation de composés de l'étain et des nucléo-protéines.*

Ruskin [34] indique des préparations permettant d'effectuer des combinaisons chimiques de l'étain avec les nucléoprotéïnes, nucléïnes, nucléotides, nucléosides ou les bases puriques ou pyrimidiques en dérivant.

D) **Méthodes usuelles.**

Pour la préparation des organostanniques courants des types R_3SnX, R_2SnX_2 et $RSnX_3$, il est utilisé les halogénures d'organostanniques correspondants.

Les tétra-alcoyles et tétra-aryles étain se préparent par deux méthodes à partir d'un tétrahalogénure d'étain et un organo-

magnésien ou à partir d'un alliage étain-sodium et un halogénure d'alcoyle ou d'aryle.

Le *procédé de l'organomagnésien de* GRIGNARD est généralement employé en particulier pour les composés butylétain, mais il est assez long.

Le *second procédé d'*HARADA [35] est plus simple. Il met en œuvre pour préparer le tétraéthylétain un alliage contenant 74 % d'étain, 14 % de sodium et 12 % de zinc, du bromure d'éthyle en excès et un solvant inerte le cyclohexane.

La réaction suivante montre que 25 % de l'étain est transformé en dérivé organique.

$$4SnNa + 4C_2H_5Br \rightarrow (C_2H_5)_4Sn + 3Sn + 4NaBr$$

Une réaction complète peut être obtenue avec l'alliage étain magnésium (71 % et 29 % de magnésium) selon la réaction :

$$Mg_2Sn + 4C_2H_5Br \rightarrow (C_2H_5)_4Sn + 2MgBr_2$$

HARRIS [36] emploie une méthode intermédiaire entre celle de GRIGNARD et d'HARADA pour la préparation du tétraphénylétain. La réaction est la suivante :

$$SnCl_4 + 4C_6H_5Cl + 8Na \rightarrow (C_6H_5)_4Sn + 8NaCl$$

Ce procédé est intéressant pour la préparation des composés éthylétain, mais il est préférable d'employer la méthode de WURTZ pour l'obtention des dérivés butylétain très utilisés comme stabilisants des matières plastiques à bases de chlorure de polyvinyle.

Nous avons vu qu'en 1871, LADENBURG [37] a préparé le triéthylphénylétain par chauffage à reflux en solution éthérée de l'iodure de triéthylétain et du bromobenzène avec le sodium. En 1947, un brevet [38] a été pris pour la préparation du tétraphénylétain à partir du chlorure stannique, du chlorure de benzène et du sodium en solution dans le benzène.

La réaction de WURTZ peut être mise en œuvre à partir du dichlorure de dibutylétain selon la réaction :

$$Bu_2SnCl_2 + 2BuCl + 4Na \rightarrow Bu_4Sn + 4NaCl$$

E) Préparation du diiodure de diéthylétain. Expérimentation.

MALATESTA et SACCO [39] étudiant les esters éthyl-phosphoniques du triéthylstanno et du diéthylstanno-diol préparent le diiodure de diéthylétain dans les conditions suivantes : ils mélangent

du tétraéthylétain avec une quantité calculée d'iode finement broyé dans un petit ballon à col rodé muni d'un réfrigérant à reflux. Le ballon est placé dans un bain de paraffine à 140-150°. La plus grande partie de l'iodure d'éthyle formé est éliminée par distillation à pression ordinaire, le résidu est dissous dans un peu d'éther de pétrole, traité par du charbon animal, filtré et cristallisé. Les auteurs obtiennent des aiguilles jaunâtres s'altérant à la lumière.

Nous avons étudié plus particulièrement la préparation de ce dérivé proposé comme médicament. Nous envisagerons tout d'abord la technique utilisée à cette occasion puis celle employée par Van der Kerk.

PREMIÈRE TECHNIQUE

Principe. — Il est préparé du tétraéthylétain par l'intermédiaire d'un dérivé organomagnésien en faisant réagir du bromure d'éthyle sur le chlorure stannique en présence de magnésium. Le tétraéthylétain traité par l'iode conduit principalement à la formation de diiododiéthylétain selon les réactions :

réaction 1 : $C_2H_5Br + Mg \rightarrow C_2H_5MgBr$
réaction 2 : $Cl_4Sn + 4C_2H_5MgBr \rightarrow (C_2H_5)_4Sn + 2Br_2Mg + 2Cl_2Mg$
réaction 3 : $(C_2H_5)_4Sn + 4I \leftarrow I_2Sn(C_2H_5)_2 + 2IC_2H_5$

Appareil. — Il est constitué par un ballon de verre de deux litres à trois tubulures. Par l'une des tubulures latérales passe l'ajustage d'une ampoule à brome de 100 ml. Par la tubulure centrale pénètre l'axe de l'agitateur mécanique à joint de mercure; la troisième tubulure porte un refrigérant à eau.

Mode opératoire. — 728 ml d'éther sont introduits dans le ballon. 73 g de chlorure stannique sont mis dans l'ampoule à brome. L'agitation mécanique étant en fonctionnement il est procédé à des affusions ménagées de chlorure stannique. Il est introduit dans le ballon 22 g de poudre de magnésium puis une petite quantité de bromure d'éthyle. Le ballon étant chauffé légèrement à la vapeur la réaction s'amorce en quelques minutes. Il est ainsi ajouté par petites portions, en évitant une trop grande élévation de température, 133 g de bromure d'éthyle. A la fin de cette addition un chauffage à la vapeur est assuré pendant deux heures sous agitation. Le ballon est alors muni d'un réfrigérant descendant pour distiller l'éther. Le chauffage du ballon est assuré par un bain d'huile dont la température est élevée progressivement. A 45° la distillation de l'éther reprend goutte à goutte; la température de 100° étant atteinte, 50 ml d'éther ont distillé. La masse contenue dans le ballon est reprise deux fois par 350 ml d'éther. Après

division complète de la masse, il est procédé à une filtration sur entonnoir de Buchner. Cette masse est une pâte grise d'odeur nauséabonde. La masse est à nouveau délitée dans 50 ml d'éther. Il est procédé à une agitation mécanique de dix minutes et le liquide éthéré jaune pâle est introduit dans un ballon à distillation muni d'un réfrigérant descendant à eau. L'éther est distillé. Le liquide résiduel est chauffé au bain d'huile. Une petite partie d'éther distille à nouveau et la distillation est faite sous vide avec une petite rentrée d'air. Puis la distillation est effectuée sans rentrée d'air. Elle reprend à 40° et les têtes sont recueillies jusqu'à la température de 90°. La distillation est poursuivie sous vide pendant vingt minutes, la température s'élevant graduellement de 85 à 104°. Il est obtenu ainsi 40 g de distillat. 10 g de ce distillat sont placés dans un ballon rond de 50 ml muni d'un réfrigérant ascendant, puis il est ajouté de l'iode par petites portions. L'iode est rapidement consommé et le liquide se décolore prenant une teinte champagne. Au fur et à mesure de l'addition d'iode la décoloration est plus longue à se manifester. Après avoir ajouté 11 g d'iode l'ébullition est poursuivie sous réfrigérant à reflux pendant 1 heure. Le contenu du ballon est ensuite introduit dans un appareil à distillation sous vide. De l'iodure d'éthyle distille à la température ordinaire, puis la distillation sous un vide de 20 mm de mercure est assurée à partir de 136°. La température monte jusqu'à 139° moment où l'opération est arrêtée. Le liquide recueilli, de couleur jaune, cristallise en cristaux jaunes. Cette technique nous a permis d'obtenir des produits dont nous retiendrons deux échantillons désignés par leur date de préparation (27-7-1954 et 23-10-1954). Ils ont fait l'objet de diverses déterminations analytiques et essais physiologiques que nous rapporterons dans les chapitres suivants.

DEUXIÈME TECHNIQUE (VAN DER KERK)

Principe. — Cette technique consiste tout d'abord à préparer l'oxyde de diéthylétain puis à le transformer en diiodure de diéthylétain.

Mode opératoire.

Préparation de l'oxyde de diéthylétain. — Un ballon à deux tubulures de 500 ml est muni d'un agitateur central, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome. On introduit dans le ballon une solution de 10 g d'hydroxyde de sodium dans 80 ml d'eau, qu'on chauffe vers 90° environ. Puis on ajoute par l'ampoule à brome une solution de 49,6 g de dichlorure de diéthylétain recristallisé (P. F. 84°) dans 80 ml d'alcool (96 %). On agite vigou-

reusement pendant l'addition qui est terminée en vingt minutes. On chauffe en agitant pendant dix minutes encore. Après avoir dilué le mélange par 200 ml d'eau on essore à la trompe. On redisperse l'oxyde dans 300 ml d'eau et on laisse extraire pendant la nuit. On essore de nouveau et on sèche dans une étuve à vide à 65-70°. On obtient 36 g d'un produit blanc sans chlore (rendement 93 %).

Préparation du diiodure de diéthylétain. — On chauffe au bain-marie bouillant pendant trente minutes en agitant 19,3 g d'oxyde de diéthylétain avec 60 ml d'acide iodhydrique contenant 48,6 % de IH (excès de 15 %). On laisse refroidir et on essore à la trompe. Les cristaux bruns sont dissous dans 200 ml d'éther. On agite la solution éthérée avec une solution de SO_3HNa, on sèche sur sulfate de sodium anhydre, on chasse l'éther. Le résidu est recristallisé dans l'éther de pétrole (P. E. 40-60°). Les cristaux presque blancs de diiododiéthylétain fondent à 45-46°.

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE L'ÉTAIN ET DE SES DÉRIVÉS

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

I. — ÉTAIN ET DÉRIVÉS MINÉRAUX

1. — *L'étain* de poids atomique 118,7 appartient au même groupe IV et à la même famille B que le carbone dans la classification périodique. Sa structure est visiblement cristalline, les cristaux s'assemblent en mâcles. L'étain appartient au système quadratique; cette structure cristalline a été examinée à l'aide des rayons X par Bijl et Kolkmeijer [40]. L'étain gris cristallise avec la structure du diamant, typique de la liaison homopolaire.

Comme le carbone, l'étain est quadrivalent et le tétrachlorure d'étain ressemble au point de vue physique au tétrachlorure de carbone. Young, Kœlher et Mc Kinney [41] ont établi sur le tétraméthylstannane par les méthodes des spectres infra-rouge et Raman que la direction des valences dans l'espace est la même. La molécule possède la symétrie Td qui est celle du tétraméthylméthane. On connaît des dérivés optiquement actifs de l'étain.

Cependant l'étain qui est le 4e terme dans le groupe IV B peut avoir d'autres valences. Il existe des dérivés bivalents et trivalents de l'étain en particulier les radicaux organostanniques

$$(C_2H_5)_2Sn \quad \text{et} \quad (C_2H_5)_3Sn$$

Schlomaker et Stevenson [42] ont signalé que le rayon cova-

lent de l'étain est presque le double de celui du carbone ce qui réduit les interactions.

L'influence du travail mécanique à froid et à chaud sur le spectre de rayons X a été étudié par Mark et Polanji.

L'étain est un métal blanc, brillant, possédant un léger reflet bleuté. La couleur de la lumière transmise par une feuille très mince est brunâtre. La vapeur de l'étain est gris bleu. Le poids spécifique de l'étain à l'état solide est 7,28 et à l'état liquide à 232° de 6,986.

L'étain est peu élastique, le module d'élasticité variant dans une large mesure avec le travail mécanique subi antérieurement. L'étain est très malléable. Il peut être réduit en feuilles très minces de 0,0025 mm appelées papier d'étain ou papier d'argent ou stanniol. La ductilité maximum à 100° est faible et à 200° il devient cassant, se pulvérisant aux chocs. L'étain est peu tenace. L'étain s'écrouit mais ses cristaux se reforment. L'étain est plus mou que l'or et plus dur que le plomb; sa dureté dans l'échelle de Mohs est 1,8.

Le point de fusion à la pression ordinaire est de 232°. L'étain est peu volatil, son point d'ébullition à la pression normale est de 2.440°.

Le spectre de l'étincelle éclatant entre deux pôles d'étain est caractérisé par une série de raies dans le jaune et le vert et une raie bleue.

L'étain devient facilement passif en solution alcaline.

Il se place au milieu de l'échelle de polarisation des métaux. La valeur du potentiel électrolytique normal de l'étain c'est-à-dire la différence de potentiel entre une lame du métal et une solution normale de ses sels à 18° est égale à — 0,085 volt, l'électrolyte étant le chlorure stanneux. Le signe — indique que la solution normale du sel d'étain est négative par rapport au métal.

2. — *L'oxyde d'étain bivalent* SnO est de couleur variable selon le mode de préparation : noir, bleu noir, vert olive et même rouge.

L'oxyde stanneux existe à l'état amorphe et à l'état cristallisé du système cubique.

L'oxyde stanneux est stable à l'air froid. Au rouge dans le vide il se décompose en étain et oxyde stannique. Chauffé à l'air il brûle comme de l'amadou laissant une poudre blanche fine d'oxyde stannique. La vapeur d'eau le transforme au rouge en oxyde stannique. L'acide nitrique à chaud le transforme en acide stannique. L'oxyde stanneux est réduit à l'état de métal par l'hydrogène à chaud. L'oxyde stanneux est soluble dans l'eau et les solutions alcalines étendues, il se dissout dans les acides en donnant des sels stanneux.

3. — *L'oxyde d'étain tétravalent* SnO_2 est blanc ou incolore. Par chauffage l'oxyde blanc amorphe passe du gris au rouge orangé et

par refroidissement reprend les mêmes couleurs. L'oxyde naturel ou cassitérite est généralement de couleur jaune ou rouge brun due à la présence de petites quantités d'oxydes métalliques étrangers. La cassitérite se présente sous forme de prismes à base carrée ou d'octaèdres généralement mâclés; chauffée elle donne de la vapeur d'étain. Les cristaux de cassitérite sont biréfringents.

4. — *Le stannate de potassium* SnO_3K_2, $3OH_2$ donne des cristaux incolores rhomboïdaux, très solubles dans l'eau dont la réaction devient alcaline. Les acides y compris le gaz carbonique précipitent dans les solutions de stannate des acides α ou β stanniques selon que l'on opère à froid ou à chaud.

5. — *Le chlorure stanneux anhydre* $SnCl_2$ se présente sous forme d'une masse blanche translucide, à cassure conchoïdale. Fondu il est appelé « beurre d'étain » en raison de sa couleur et de sa consistance. Le chlorure stanneux hydraté possède deux molécules d'eau. Chauffé il perd cette eau, de l'acide chlorhydrique, un peu de chlore et laisse un oxychlorure.

6. — *Le chlorure stannique* $SnCl_4$ ou tétrachlorure d'étain est un liquide incolore, mobile, fumant à l'air. Sa densité est de 2,28. Le point d'ébullition pour une pression de 760 mm est voisin de 114°. Le chlorure stannique possède un indice de réfraction élevé, 1,53 pour $\lambda = 589$ mμ. Le chlorure stannique dissout les halogènes, le phosphore blanc et le soufre.

7. — *Le sulfure stanneux* SnS_2 se présente en masses formées de lamelles grises douces au toucher; il se sublime avant de fondre et bout en émettant des vapeurs vertes. A chaud dans un courant d'hydrogène, il est réduit à l'état métallique avec dégagement d'hydrogène sulfuré. Chauffé à l'air il est transformé en oxyde stannique avec volatilisation d'un peu d'étain. Dans un courant de vapeur d'eau il est converti à chaud en oxyde stannique et hydrogène sulfuré. Le fluor le transforme à chaud en fluorure stannique. L'acide nitrique en fait de l'oxyde stannique. Les sulfures alcalins concentrés le modifient en état spongieux et en thiostannate.

II. — DÉRIVÉS ORGANIQUES

Les propriétés de ces dérivés sont très variables non seulement selon leur formule générale mais d'une espèce à l'autre.

A) Dérivés tétraalcoylés et tétraarylés.

Les premiers termes des dérivés tétraalcoylés, tétraméthylétain, tétraéthylétain, sont des liquides incolores mobiles peu odorants à

l'état pur. Ils sont insolubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants organiques. Les termes plus élevés tétra-n-dodecylétain sont solides avec de bas points de fusion.

Les dérivés tétraarylés de l'étain sont solides et fondent au-dessus de 200°.

Les premiers termes des dérivés tétraalcoylés peuvent être distillés à la pression atmosphérique sans décomposition. Tous les composés tétra alcoylés et arylés sont stables à l'air et dans l'eau.

B) Dérivés trialcolylés et triarylés de l'étain.

Les chlorures, bromures et iodures de trialcoylétain sont des liquides incolores ou des solides à bas points de fusion montrant la même stabilité à l'élévation de température que les dérivés tétraalcoylés. Ils sont un peu solubles dans l'eau et entièrement miscibles dans les solvants organiques.

Les dérivés éthylés possèdent une odeur pénétrante persistante et des propriétés lacrimogènes.

Les fluorures de trialcoylétain par contre sont solides avec des points de fusion élevés. Tous les halogénures de triarylétain sont solides. Les halogénures de trialcoyl et triaylétain sont ionisés en solution aqueuse.

Les hydroxydes de trialcoylétain sont solides. Dans la série aliphatique les points de fusion s'abaissent avec l'accroissement du nombre d'atomes de carbone du groupement alcoylé :

$$CH_3 : 118°, C_2H_5 : 50°, C_3H_7 : 35°$$

La solubilité dans l'eau décroît dans ce sens.

Ces hydroxydes montrent des propriétés basiques et donnent des sels comme l'acétate de triéthylétain qui distille à 230°. Les hydroxydes de trialcoyl et triarylétain peuvent donner des anhydrides :

$$2R_3SnOH \rightarrow R_3SnOSnR_3 + OH_2$$

Les anhydrides aliphatiques sont des liquides huileux. L'oxyde de triphénylétain est un solide de point de fusion 124°.

C) Dérivés dialcoylés et diarylés de l'étain.

Les dihalogénures de dialcoyl et diarylétain sont cristallisés et plus solubles dans l'eau que les monohalogénés. Sous l'action des alcalis dilués deux dérivés fournissent les dihydroxydes correspondants (dibutyl, diamylétain, dihydroxydes).

Les autres dérivés conduisent à des corps de formule R_2Sn0.

Ces oxydes ont des propriétés basiques et donnent des sels stables dans l'eau avec les acides forts.

D) Dérivés trihalogénés des alcoyl et arylétains.

Ces dérivés ont des ressemblances avec les dérivés tétra halogénés. Les chlorures sont des liquides incolores qui émettent des fumées au contact de l'air humide. Ils sont partiellement solubles dans l'eau, sans hydrolyse.

E) Dérivés hexaalcoyl et hexaaryldistannanes.

Les hexaalcoyldistannanes sont des liquides incolores de points d'ébullition 50 à 100° plus élevés que ceux des dérivés tétraalcoylés correspondants.

Les premiers termes peuvent être distillés sans décomposition sous pression réduite.

Les hexaaryldistannanes sont bien cristallisés. Les hexaalcoyldistannanes sont oxydés par l'air. Tous les distannanes réagissent à basse température avec les halogènes, le soufre, et réduisent le bichlorure de mercure, le nitrate d'argent en donnant deux molécules de trialcoyl ou triarylétain.

F) Expérimentation sur quelques dérivés organiques de l'étain.

Nous avons étudié plus particulièrement les propriétés d'échantillons de diiododiéthylétain préparés selon les deux techniques décrites précédemment.

La première technique conduit à des produits possédant selon les fabrications une couleur variant entre le jaune et l'orange. Ces produits sont constitués par deux phases, l'une solide, l'autre liquide, cette dernière pouvant être peu importante.

La phase liquide de couleur foncée d'odeur forte et piquante cristallise partiellement à la longue en fines aiguilles. La portion liquide se solidifie au-dessous de 15°.

La phase solide est représentée par des cristaux courts de couleur jaune clair offrant une faible odeur. Après essorage ces cristaux sont presque blancs avec un ton légèrement crème. Ces différents aspects des produits montrent que la première technique de préparation ne fournit pas une espèce chimique pure.

1) *Examen de la Stabilité.*

La seule observation des cristaux permet de se rendre compte de l'instabilité de la substance, l'aspect évoluant même dans de

bonnes conditions de protection. Ce fait se retrouve pour les dérivés similaires comme l'a montré Riccoboni [43] pour le dichlorodiéthylétain dans l'hexane et l'alcool méthylique.

Deschamps a étudié la dissociation du diiododiéthylétain préparé selon la deuxième technique Van der Kerk. Les résultats sont rapportés dans l'examen spectrophotométrique dans l'ultraviolet.

2) *Examen par détermination du Point de Fusion.*

La détermination du *point de fusion* à l'aide du thermoscope Paquot-Perron [44] pour deux échantillons de diiododiéthylétain obtenus selon la première technique montre les valeurs suivantes :

échantillon (21-7-1954) : température de fusion commençante 38°9
majorité de la fusion entre 42°1 et 43°1
fin de la fusion 59°;

échantillon (23-10-1954) : température de fusion commençante 40°6
majorité de la fusion entre 42°3 et 43°2
température de fusion finissante 44°6.

Comme la mesure du point de fusion d'un corps est un excellent critère de pureté on voit que la première technique ne conduit pas au diiododiéthylétain pur.

L'échantillon préparé selon la deuxième technique (Van der Kerk) a une température de fusion commençante de 42°8; la très grosse majorité du produit fond à 43°1 et la température de fusion finissante est de 45°7.

Dans ce cas la fusion est beaucoup plus nette et plus franche.

3) *Examen par la méthode des Spectres de diffraction de rayons X.*

L'examen des *spectres de diffraction de rayons X*, effectué selon la technique de Debye et Scherrer, montre des différences entre les produits obtenus selon la première technique et le produit fabriqué selon la deuxième technique de Van der Kerk.

Les premiers cristaux apparus dans les produits obtenus selon la première technique, possèdent un diagramme identique à celui du produit Van der Kerk (fig. 1). Mais les cristaux se formant par la suite dans la phase liquide ont un diagramme différent caractérisé par une raie intense vers 3,14 Å (fig. 2).

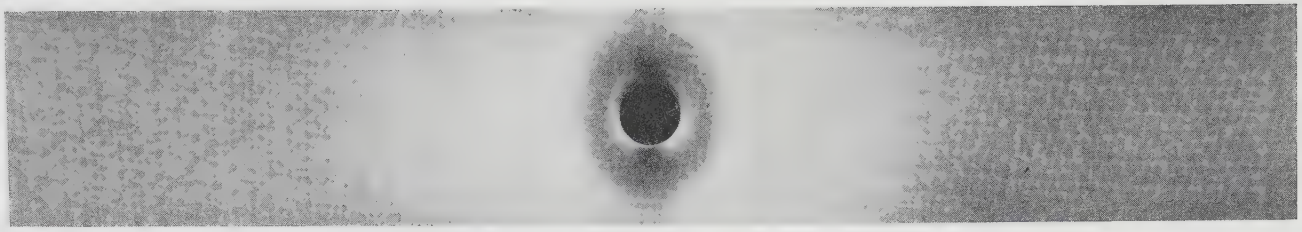


FIG. 1. — Spectre de diffraction de rayons X du diiododiéthylétain VAN DER KERK.

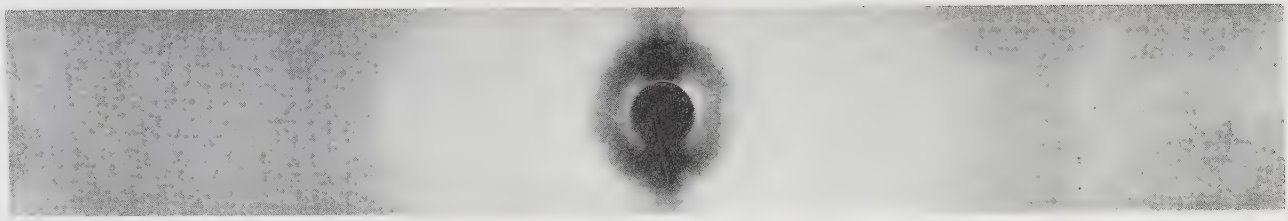


FIG. 2. — Spectre de diffraction de rayons X de cristaux apparus dans la phase liquide du diiododiéthylétain préparé selon la première technique.

Les diagrammes obtenus avec le produit Van der Kerk à des époques différentes, la conservation étant assurée en flacons de verre bouchés à l'abri de la lumière, montrent une transformation caractérisée par l'apparition de raies, alors que les raies primitives s'atténuent. Les spectres de diffraction de rayons X mettent donc en évidence l'instabilité du diiododiéthylétain.

4) *Examen par Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultra-violet.*

Deschamps a fait l'étude du spectre d'absorption dans l'ultra-violet du diiododiéthylétain à l'aide des spectrophotomètres Beckmann et Hilger.

Les spectres présentés donnent le coefficient d'extinction moléculaire ε en fonction de la longueur d'onde en Å. ε représente la densité optique du diiododiéthylétain pour une concentration de une molécule-gramme par litre dans une solution examinée sous 1 cm d'épaisseur.

Le diiododiéthylétain en solution dans le cyclohexane est très absorbant.

Il en résulte immédiatement une difficulté technique. On doit faire un compromis entre des solutions extrêmement diluées pour lesquelles les mesures de densités optiques seront précises, mais les concentrations entachées d'erreurs, ou bien utiliser des solutions moins diluées, de concentrations bien déterminées pour lesquelles les densités optiques seraient moins précises. Deschamps s'est efforcé de ne pas utiliser de solutions dont les densités optiques seraient trop élevées dans les régions intéressantes. Ses résultats ont montré que malgré la grande absorption du diiododiéthylétain, il est possible d'obtenir, dans une large étendue de concentrations, des résultats cohérents qui donnent une idée du crédit que l'on peut accorder à ces mesures.

Le spectre du diiododiéthylétain Van der Kerk en solution dans le cyclohexane, concentration 0,00029 M ou 0,126 g/l. obtenu en cuve de 1 cm au spectrophotomètre Hilger est représenté par la figure 3.

Ce spectre présente une bande d'absorption extrêmement marquée à 2.700 Å. Le coefficient d'extinction moléculaire pour cette longueur d'onde est très élevé, aussi est-il peu probable qu'il s'agisse d'une impureté telle que des traces de solvant, même très absorbant, qui aurait servi aux cristallisations. Il ne s'agit pas d'iode libre puisque la solution est incolore, ni de tétraéthylétain puisque ce corps n'a pas de bande d'absorption (Riccoboni, *loc. cit.*). Cette bande d'absorption est liée à la présence de diiododiéthylétain dans le cyclohexane.

Les spectres obtenus à différentes concentrations de diiododiéthylétain, confirment le précédent avec un minimum d'absorption à 4.430 Å et un maximum d'absorption à 2.700 Å.

Deschamps a étudié la stabilité du diiododiétylétain en solution dans le cyclohexane qui est un solvant particulièrement inerte, non polaire et saturé.

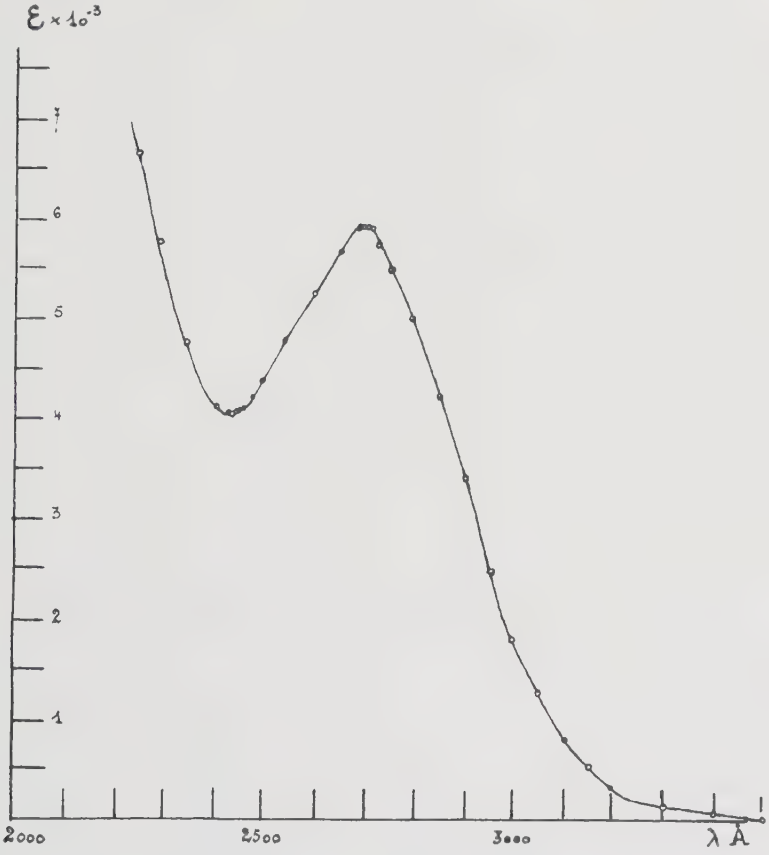


Fig. 3. — Spectre dans l'ultra-violet du diiododiéthylétain Van der Kerk en solution dans le cyclohexane

Concentration 0,126 g/l. — Cuve de 1 cm.

Après quelques jours apparaît une coloration rose devenant de plus en plus accentuée. La figure 4 représente les spectres de la solution à 13 jours d'intervalle.

La coloration violette fait présumer qu'elle est due à de l'iode libre. Le spectre dans le domaine visible comparé à celui de l'iode

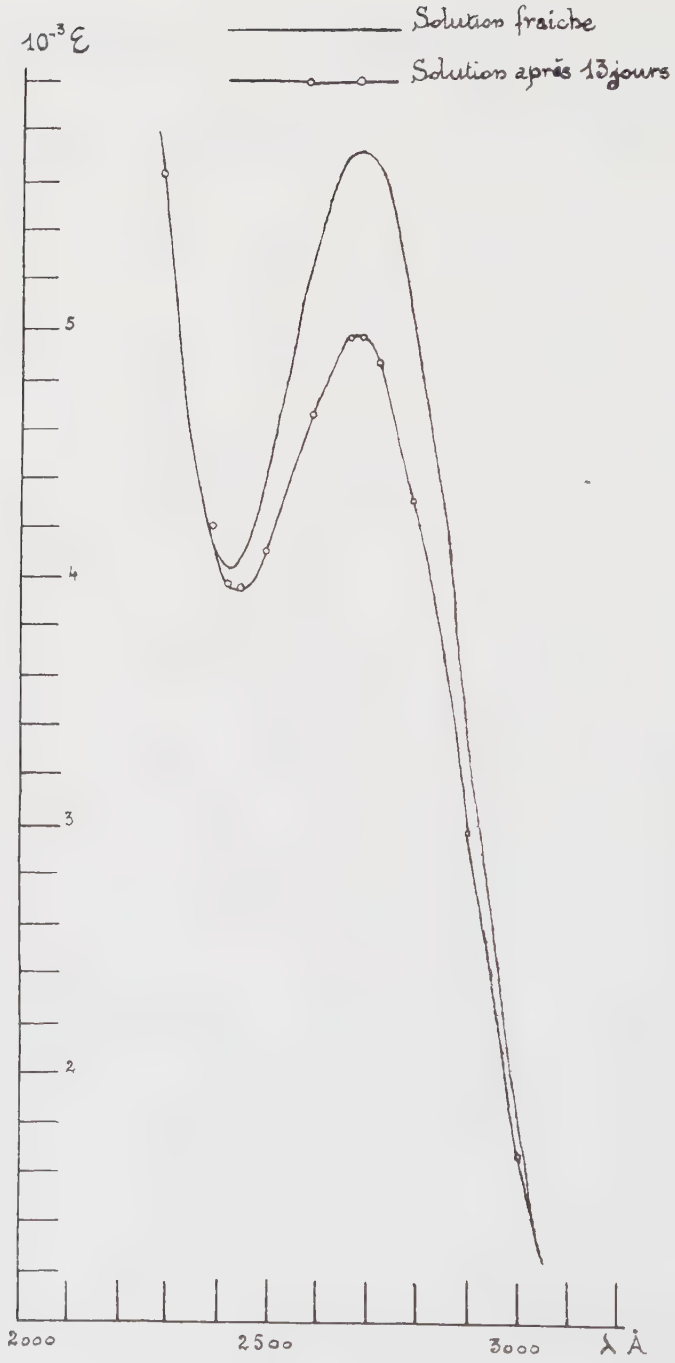


FIG. 4. — Spectres dans l'ultra-violet d'une solution de diiododiéthylétain dans le cyclohexane à 13 jours d'intervalle.
Concentration d'origine 0,126 g/l. — Cuve de 1 cm.

montre qu'il en est bien ainsi (fig. 5). La comparaison des spectres dans la région ultra-violette de l'iode et du diiododiéthylétain est représentée par la figure 6.

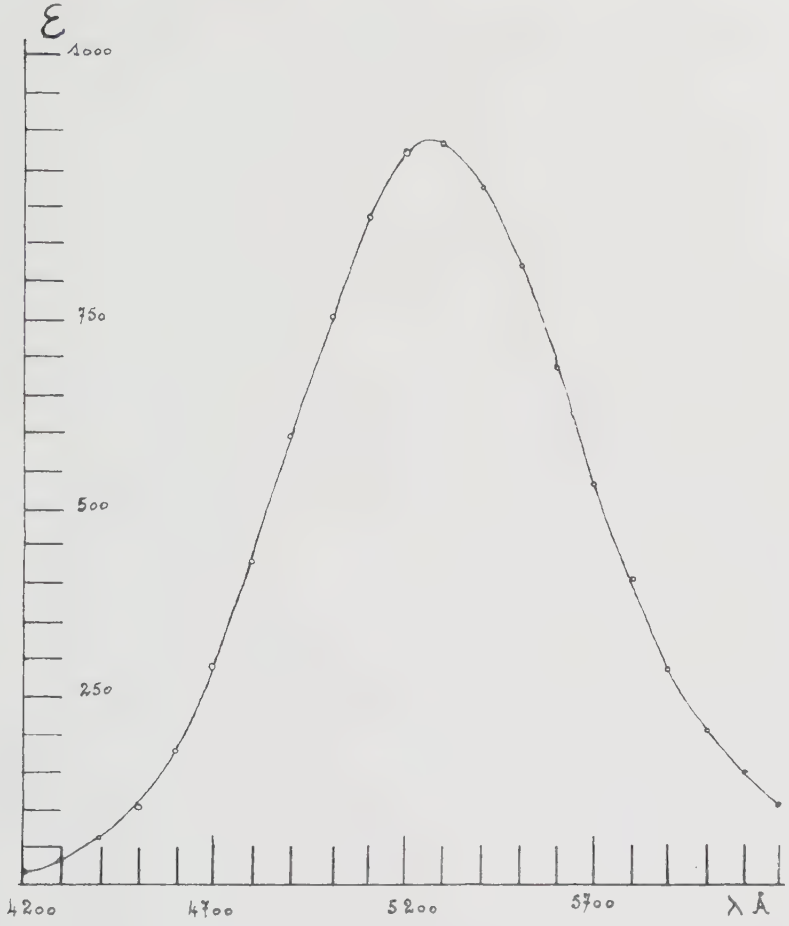


Fig. 5. — Spectre dans la région visible de l'iode dissous dans le cyclohexane. Concentration 0,295 g/l. — Cuve de 1 cm.

L'étude de ce phénomène montre que la dissociation porte sur 20 % du diiododiéthylétain, une partie (3/4) de l'iode se trouvant en solution et l'autre adsorbée sur le précipité apparu.

Ainsi l'examen spectrophotométrique dans l'ultra-violet du diiododiéthylétain ne peut pas le faire considérer comme stable.

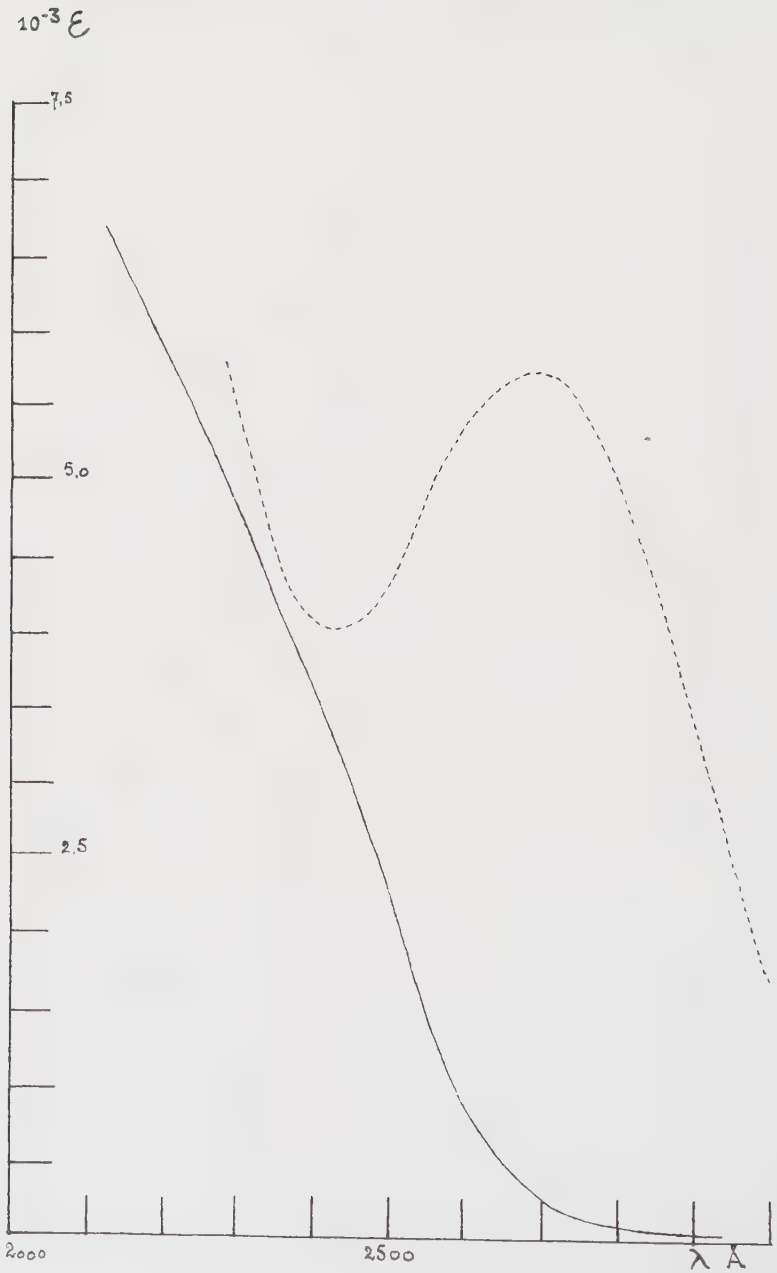


FIG. 6. — Comparaison des spectres dans l'ultra-violet de l'iode (trait plein) et du diiododiéthylétain (trait pointillé).

5) *Examen par spectrophotométrie dans l'infra-rouge.*

Barchewitz et Henry ont fait l'étude par spectrographie infrarouge de plusieurs dérivés organiques de l'étain. Les examens ont été réalisés dans les conditions suivantes :

Dans les régions de 3 à 6 microns, est utilisé un spectrographe enregistreur Perkin-Elmer, modèle 12 C. Le prisme, monté suivant le dispositif de Littrow, est en fluorure de lithium.

L'atmosphère du spectrographe est débarrassé de l'humidité atmosphérique par séchage permanent, en circuit fermé, de son atmosphère sur des colonnes d'activalum.

Dans les régions de 6 à 15 microns, est utilisé un spectrographe Perkin-Elmer, modèle 112 à optique de sel gemme et quadruple passage.

Les échantillons sont spectrographiés, soit à l'état pur, soit dans les solvants suivants : tétrachlorure de carbone, sulfure de carbone, suivant la région spectrale. Les cuves sont constituées par deux galets en chlorure de sodium séparés par des cales annulaires définissant l'épaisseur des cuves. La durée de la manipulation pour l'obtention des spectres étant de l'ordre de 1/2 heure, il a été vérifié que dans cette limite de temps les solvants utilisés ou la matière des cuves à savoir silice, acier inox, sel gemme, ne réagissent pas avec les corps expérimentés, et par conséquent, ne troublent pas les mesures spectroscopiques.

Ces spectres sont en général peu différenciés d'un corps à l'autre, car les bandes observées sont attribuables, pour la plupart, aux radicaux éthyles fixés sur un atome lourd peu mobile, l'atome d'étain. Par contre, les composés stanniques oxydés ou hydroxydes et les polystanniques sont plus aisément décelables dans les mélanges de ces corps.

Les résultats obtenus sont résumés par les graphiques suivants (fig. 7 à 13).

6) *Examen par polarographie.*

L'étude par la *méthode polarographique* des produits obtenus selon les deux techniques montre qu'il n'y a pas identité. Les polarogrammes des échantillons de diiododiéthylétain présentent deux vagues situées avec l'anode de mercure à 0,6 et 0,69 volt. Dans le cas du produit Van der Kerk, la vague à 0,6 volt est plus importante que celle observée à 0,69 volt; pour le produit obtenu par la première technique, les deux vagues sont sensiblement égales.

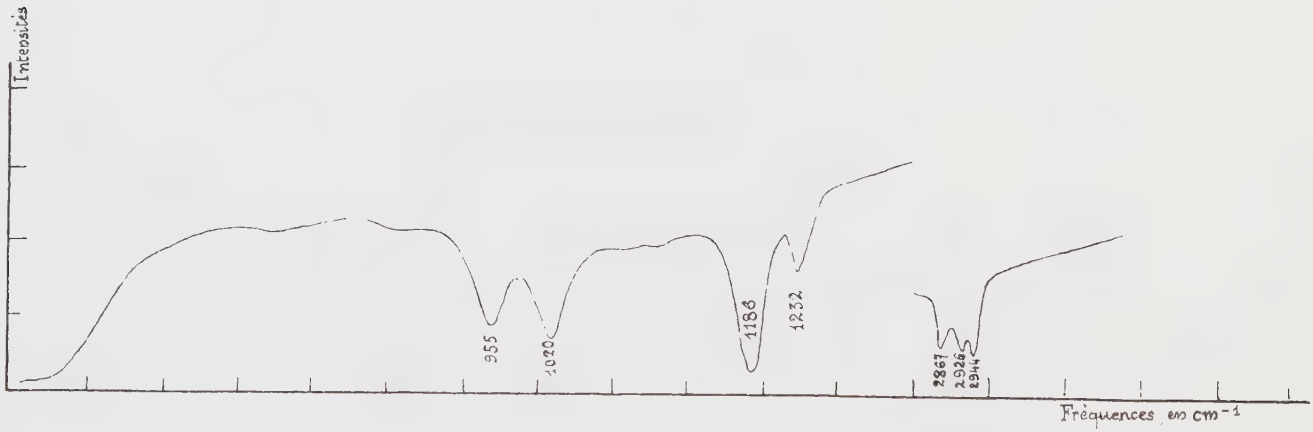


FIG. 7. — Spectre infrarouge du diiododiéthylétain VAN DER KERK.

Région 6-15 μ. — Appareil Perkin Elmer 112 — fente automatique — réponse : 3-gain 19 (5) — épaisseur 2/100 mm.

Région 3-6 μ. — Appareil Perkin Elmer 12 C — fente : 0,06 mm — réponse : 3-gain 21 (10).

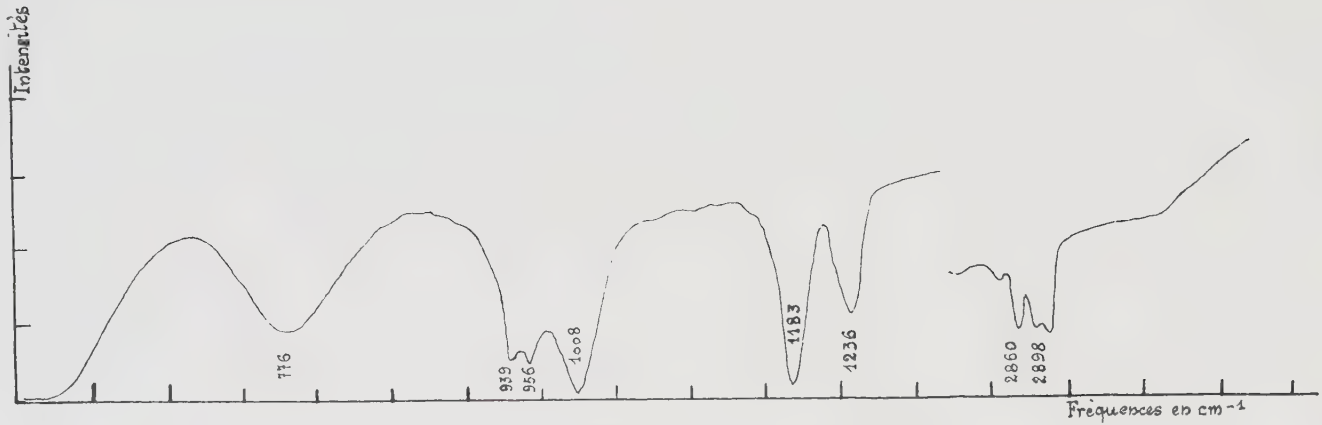


FIG. 8. — Spectre infrarouge de l'hexaéthylétain.

Région 6-15 μ. — Appareil Perkin Elmer 112 — fente automatique — réponse : 3 — gain 21,5 — épaisseur 2/100 mm.

Région 3-6 μ. — Appareil Perkin Elmer 12 C — fente 0,06 mm — réponse : 3 — gain 21 (10).

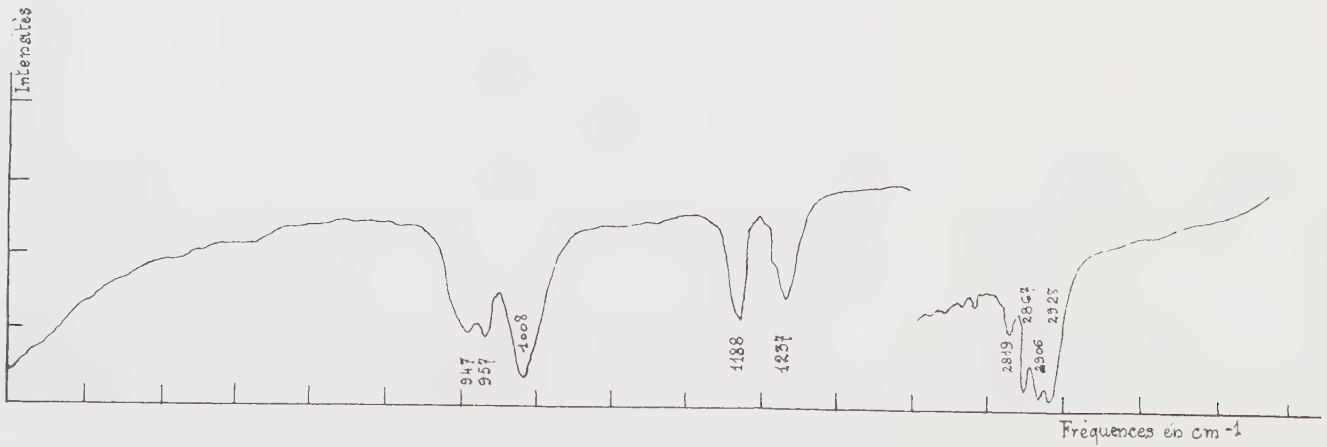


FIG. 9. — Spectre infrarouge du tétraéthylétain.

Région 6-15 μ. — Appareil Perkin Elmer 112 — fente automatique — réponse : 3 — gain : 19,5 — épaisseur 2/100 mm.

Région 3-6 μ. — Appareil Perkin Elmer 12 C — fente : 0,055 mm — réponse : 3 — gain : 21,8 — épaisseur : entre lames.

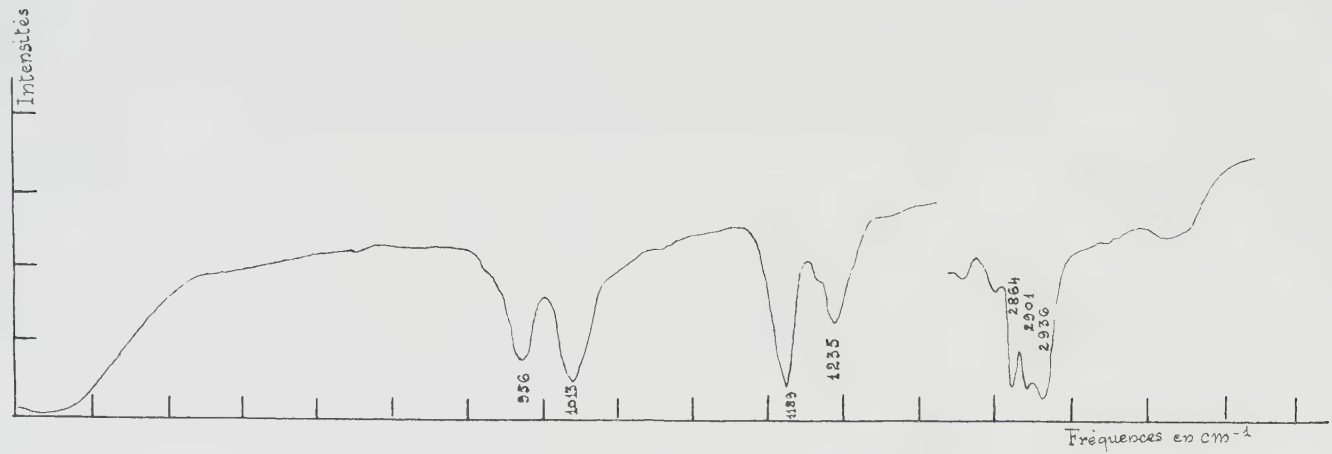


FIG. 10. — Spectre infrarouge du monoiodotriéthylétain

Région 6-15 μ. — Appareil Perkin Elmer 112 — fente automatique — réponse : 3 — gain : 19,5 — épaisseur 2/100 mm.

Région 3-6 μ. — Appareil Perkin Elmer 12 C — fente : 0,075 mm — réponse : 3 — gain : 20 (10) — épaisseur : 2/100 mm.

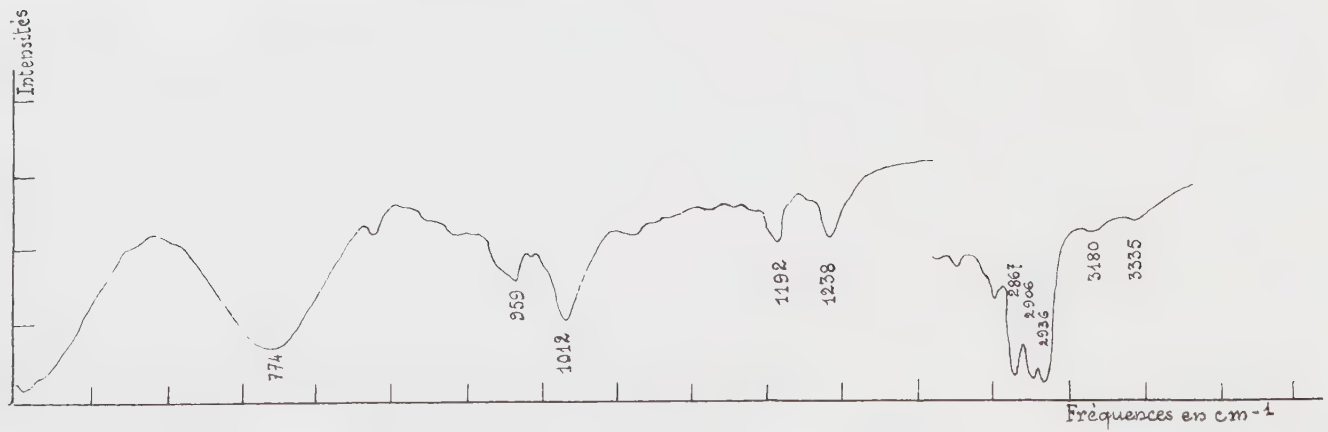


Fig. 11. — Spectre infrarouge de l'hydroxyde de triéthylétain.

Région 6-15 μ. — Appareil Perkin Elmer 112 — fente automatique — réponse : 3 — gain : 19,5 — épaisseur : 2/100 mm.

Région 3-6 μ. — Appareil Perkin Elmer 12 C. — réponse : 3 fente : 0,095 mm — gain : 20,8 — épaisseur : 2/100 mm.

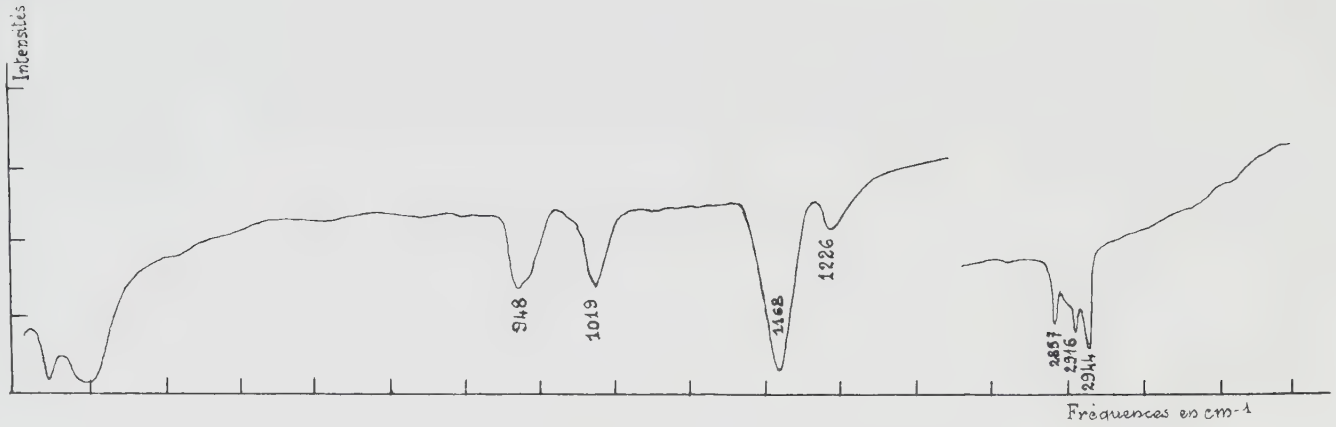


FIG. 12. — Spectre infrarouge du triiodoéthylétain.

Région 6-15 μ. — Appareil Perkin Elmer 112 — fente automatique — réponse : 4 — gain : 20,5 — épaisseur : 2/100 mm.

Région 3-6 μ. — Appareil Perkin Elmer 12 C — fente : 0,075 mm — réponse : 3 — gain : 20,7 — épaisseur : 2/100 mm.

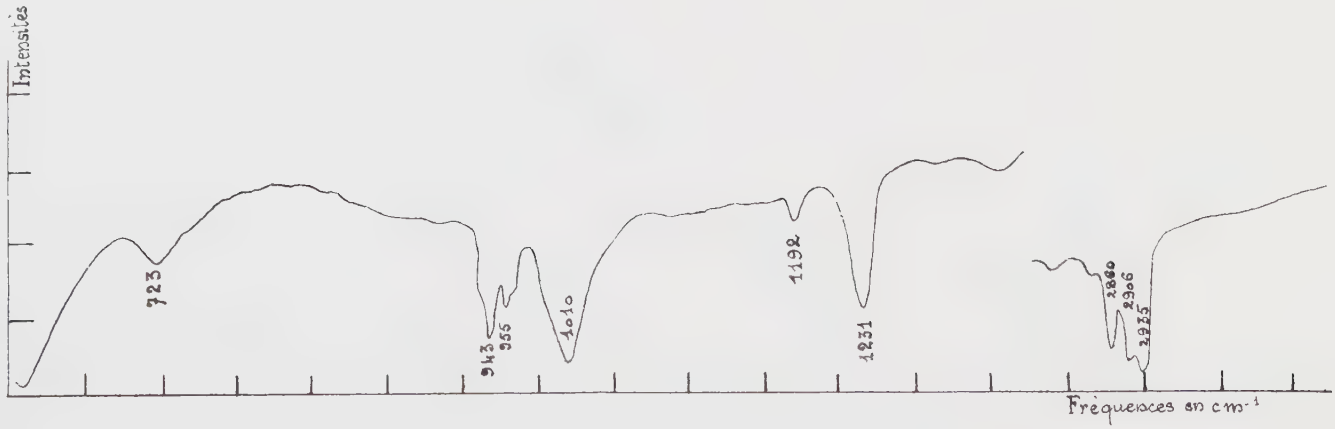


Fig. 13. — Spectre infrarouge du diéthyloxydétain.

Région 6-15 μ. — Appareil Perkin Elmer 112 — fente automatique — réponse : 3 — gain : 20,5 — épaisseur : 2/100 mm.

Région 3-6 μ. — Appareil Perkin Elmer 12 C — fente : 0,06 mm — réponse : 3 — gain : 20,5 — épaisseur : 2/100 mm.

La phase liquide du produit formé dans la première technique offre une vague à 0,6 volt moins forte que celle située à 0,69 volt. Pour les premiers cristaux apparus dans les produits préparés par la première technique la vague à 0,6 volt est la plus haute.

7) *Détermination du pH.*

Cette détermination effectuée à l'aide de l'appareil Meci sur la solution aqueuse saturée des échantillons de diiododiéthylétain, a donné les résultats suivants :

Diiododiéthylétain Van der Kerk : *p*H 2,35.

Diiododiéthylétain (21-7-1954) : *p*H 2,35.

8) *Détermination du potentiel d'oxydation.*

Cette mesure a été faite immédiatement après la dissolution au moyen de l'appareil Meci :

Diiododiétylétain Van der Kerk : + 210 millivolts.

Diiododiéthylétain (21-7-1954) : + 235 millivolts.

9) *Examen de la Solubilité.*

Les échantillons de diiododiéthylétain obtenus par les deux techniques sont légèrement solubles dans l'eau et solubles dans l'alcool, l'éther et les autres solvants organiques. Ils sont solubles dans les corps huileux. La dissolution des produits préparés selon la première technique dans l'huile d'olive neutre se traduit, après la disparition des cristaux, par une teinte rouge qui s'accentue progressivement. S'il s'agissait d'une teinte due à la solubilisation du diiododiéthylétain, ce maximum d'intensité de la teinte serait obtenu dès la disparition du dernier cristal. Mais l'augmentation progressive de la teinte fait soupçonner une libération d'iode à partir du diiododiéthylétain, car le mélange se présente alors comme une solution d'iode dans l'huile. La disparition ultérieure de la teinte fait penser à un nouvel arrangement moléculaire et celui qui vient à l'esprit est la fixation de l'iode sur les doubles liaisons. Le même phénomène, mais moins marqué, est observé avec le produit préparé selon la méthode Van der Kerk. La libération de l'iode est en rapport avec la présence de peroxydes car le phénomène est observé en surface de la solution huileuse.

Deschamps a étudié par la méthode des spectres d'absorption le comportement des mélanges d'esters éthyliques d'acides gras et de diiododiéthylétain. Les examens spectrophotométriques dans les régions visibles et de l'ultra-violet, montrent la libération d'iode et que dans tous les cas le spectre calculé est différent du spectre réel

ce qui est l'indice évident d'une modification d'au moins un des constituants. Ce phénomène se produit également dans le cas de mélanges de référence en tube scellé sous azote R, c'est-à-dire quand l'autoxydation est hors de cause.

Tous ces résultats montrent l'instabilité du diiododiéthylétain.

Pinta a fait l'étude par la méthode polarographique du comportement des mélanges d'esters éthyliques d'acides gras et de diiododiéthylétain. Le diiododiéthylétain est mis en présence d'esters éthyliques d'acides gras dont les indices de peroxydes sont IP = 2 IP = 735. Le polarogramme obtenu avec électrodes au mercure en présence de l'ester indice de peroxyde 2 présente deux vagues nettement séparées à 0,60 et 0,69 volt comme celui réalisé en l'absence d'esters. Avec l'ester éthylique d'acides gras IP : 735 la vague à 0,6 volt est pratiquement disparue, seule la vague à 0,69 volt subsiste. La méthode polarographique met donc en évidence l'instabilité du diiododiéthylétain dans les esters éthyliques d'acides gras qui tendent à se peroxyder.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

I. — DÉRIVÉS MINÉRAUX.

1) Étain.

L'étain présente des analogies avec le carbone, le silicium, le titane, le zirconium, le germanium et le cérium.

L'hydrogène gazeux se dissout dans le métal fondu sans le modifier. L'hydrogène naissant donne l'hydrure SnH_4.

L'étain en masse est très peu oxydable, même à l'air humide. L'étain spongieux se transforme en oxyde SnO. Chauffé au voisinage de son point d'ébullition l'étain prend feu à l'air avec une flamme blanc pâle.

L'eau n'attaque pas l'étain à froid, mais elle en dissout une petite quantité.

L'étain chauffé au rouge vif donne de l'oxyde SnO_2.

Les acides organiques attaquent l'étain en présence d'air.

Les alcalis dilués dissolvent l'étain très lentement en donnant des stannates. Les alcalis concentrés chauds réagissent avec dégagement d'hydrogène, la dissolution est facilitée par l'air ou les oxydants comme le nitrate de potassium utilisé pour extraire l'étain des déchets de fer blanc.

Les halogènes s'unissent directement à l'étain en donnant des dérivés du type SnX_4.

Les hydracides attaquent l'étain.

Le soufre à chaud s'unit à l'étain avec incandescence. L'étain est attaqué par l'hydrogène sulfuré gazeux à 100°, en donnant du sulfure bivalent. La chlorhydrine sulfurique donne du chlorure $SnCl_4$. L'acide sulfurique dilué et chaud donne du sulfate stanneux; l'acide concentré chaud du sulfate stannique. L'acide nitrique dilué froid donne du nitrate $Sn(N0_3)_2$, l'acide nitrique ordinaire fournit du nitrate tétravalent. Les vapeurs de phosphore se combinent au métal fondu pour donner des phosphures; sous l'action du pentachlorure de phosphore se forme du tétrachlorure d'étain et du trichlorure de phosphore.

L'arsenic, l'antimoine et le bismuth s'unissent à chaud à l'étain en proportions variables pour donner des alliages. Les alliages d'étain avec 6 à 9 % d'antimoine donnent le métal anglais utilisé en orfèvrerie. Pour les métaux antifriction, la robinetterie et les planches à graver la proportion d'antimoine atteint 20 %.

2) Réactions analytiques des sels d'étain.

Les sels d'étain sont incolores en solution, leur réaction est acide, surtout pour les sels de l'étain tétravalent qui sont fortement hydrolysés.

L'hydrogène sulfuré donne avec les sels d'étain bivalents un précipité brun de sulfure stanneux SnS. Ce sulfure est insoluble dans l'acide chlorhydrique dilué, mais soluble dans l'acide chlorhydrique concentré.

Le sulfure stanneux est insoluble dans l'ammoniaque, mais se dissout dans la potasse.

L'hydrogène sulfuré donne avec les sels stanniques un précipité jaune pâle de sulfure stannique hydraté $SnS_2\ 2OH_2$. Ce sulfure est converti par l'acide nitrique en acide β stannique; calciné à l'air il donne du bioxyde d'étain SnO_2. Le sulfure stannique est soluble dans les sulfures alcalins en donnant un thiosel; il est insoluble dans l'ammoniaque. Les solutions des sels d'étain bivalents précipitent par les hydroxydes alcalins en donnant l'hydroxyde stanneux $SnOH_2$ blanc jaunâtre soluble dans un excès d'alcali, puis un stannite SnO_2H_4. L'ammoniaque et les carbonates alcalins précipitent l'hydroxyde stanneux insoluble dans un excès de ces réactifs.

L'oxyde stannique amorphe et la cassitérite résistent à l'air, l'oxygène et l'eau. L'oxyde stannique chauffé dans un courant de chlore seul est transformé en tétrachlorure.

L'acide chlorhydrique concentré n'attaque pas l'oxyde stannique.

L'oxyde d'étain est transformé en sulfure SnS_2 par fusion avec du soufre.

Le trichlorure de phosphore réagit à 160° en donnant un mélange de chlorure d'étain di et tétravalent.

L'hydrogène réduit à partir de 175° la cassitérite et l'oxyde calciné, et libère le métal. L'hydrogène naissant réduit la cassitérite. L'oxyde de carbone réduit l'oxyde d'étain.

Le *chlorure stanneux* est soluble dans l'eau avec laquelle il s'unit pour former le dihydrate $SnCl_2\ 2OH_2$; il est très soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétate d'éthyle, la pyridine. Le chlorure stanneux est réduit par l'hydrogène, il est stable à l'air qui l'oxyde très peu.

Chauffé avec de l'oxygène, il donne du tétrachlorure d'étain et de l'oxyde SnO_2.

Le chlorure stanneux est transformé par le chlore en chlorure stannique.

Le *chlorure stannique anhydre* est réduit par l'hydrogène. L'hydrogène sulfuré donne à froid des cristaux blancs de pentasulfhydrate $Cl_4Sn_4SH_2$.

Le chlorure de soufre S_2Cl_2 donne du chlorosulfure stannique $Cl_4Sn_2SCl_4$.

Le chlorure stannique absorbe le gaz ammoniac en donnant une poudre blanche stable $Cl_4Sn\ 2NH_3$.

L'acide nitrique attaque à chaud le chlorure stannique et le transforme en acide stannique.

Le chlorure stannique forme avec l'eau plusieurs hydrates à 3,4,5 molécules d'eau. Les solutions aqueuses étendues de chlorure stannique sont très hydrolysées.

Le *sulfure stanneux* est réduit par l'hydrogène au rouge vif.

Le sulfure stanneux est transformé en oxyde stannique par chauffage à l'air.

Le chlore transforme le sulfure stanneux en chlorure stannique; l'acide chlorhydrique dissout le sulfure stanneux et l'acide nitrique le transforme en oxyde stannique.

Le *sulfure stannique* de couleur jaune d'or, brunit et noircit à l'air à chaud et reprend sa couleur primitive par refroidissement.

Le chlore et l'iode attaquent le sulfure stannique à chaud avec formation de chlorosulfure et d'iodosulfure d'étain. Le sulfure stannique brûle à l'air en donnant du gaz sulfureux et de l'oxyde stannique. Chauffé dans un courant de gaz chlorhydrique, le sulfure stannique se transforme en chlorure stannique. Les acides chlorhydrique et nitrique sont sans action sur le sulfure stannique cristallisé.

Le sulfure stannique est dissous par les bases caustiques en donnant un mélange de stannate et de thiostannate.

II. — DÉRIVÉS ORGANIQUES

1) Action des Halogènes.

Les halogènes éliminent les radicaux hydrocarbonés fixés sur l'étain dans l'ordre suivant : C_6H_5, $C_6H_5CH_2$, CH_3, C_2H_5, C_3H_7. Ainsi le brome réagit sur le triméthylphénylstannane pour donner du bromobenzène et du bromure de triméthystannyle.

Frankland [45] observe la rupture de deux radicaux méthyles par action de l'iode sur les dérivés du type :

$$(CH_3)_2Sn(C_2H_5)_2$$

Ladenburg [46] détache le radical phényle du triéthylphényllétain au moyen de l'iode.

Pope et Peachey [47] trouvent que le radical méthyle se détache en premier lieu du triméthyléthylétain et du diméthyléthylpropylétain sous l'action de l'iode.

Naoumov et Manoulkine [48] établissent que l'iode produit la rupture du radical le plus léger des combinaisons organostanniques du type R_4Sn et R'_3SnR''.

Smith et Kipping en iodant de l'éthylbenzylétain obtiennent la rupture du benzyle, le radical le plus lourd.

Kipping [49] établit l'ordre de rupture sous l'action de l'iode dans les combinaisons mixtes arylstanniques : 0-toluyle, p-toluyle phényle, benzyle le premier cité étant le plus facile à arracher.

Harada [50] prépare l'halogénure de triéthylétain et le dihalogénure de diéthylétain par halogénation directe du tétraéthylétain.

2) Action des Hydracides.

Les hydracides éliminent les radicaux carbonés. Ainsi le diméthyldiéthylstannane traité par l'acide chlorhydrique anhydre donne le dichloro-méthyléthylstannane.

Kipping [51] faisant agir l'acide chlorhydrique sur le phénylbenzylétain, observe que le radical phényle se détache et qu'il se forme du dichlorophénylbenzylétain.

Bullard et Holden [52] opérant sur le diéthyldiméthylétain, le diméthyldipropylétain, le diéthyldiphénylétain, notent que pour les deux premiers se détache un radical de chaque sorte et pour le dernier ne se détache que le phényle.

Kocheshkov et Babachinskaia [53] faisant agir l'acide chlorhydrique sur la combinaison aromatique du type

$$Ar_2SnAr'_2$$

établissent la série suivante de radicaux en commençant par le plus électro négatif n-anisyle, α naphtyle, phényle, cyclohexyle.

Manoulkine [54] étudie l'action de l'acide chlorhydrique sur des combinaisons du type tétraméthylétain et triméthyléthylétain. Il se détache un seul radical méthyle, un excès d'acide ne produisant pas de rupture du deuxième radical.

3) Action du Chlorure Mercurique.

Manoulkine [55] trouve que les conditions de rupture du méthyle, de l'éthyle, du phényle sont proches lors de l'action du chlorure mercurique sur les combinaisons des types R_4Sn et R'_3SnR''. Comme avec l'acide chlorhydrique mais plus facilement, le radical le plus léger est le premier détaché.

Nesmeranov et Kocheshkov [56] montrent que le sublimé peut détacher en solution alcoolique les quatre radicaux aryles des combinaisons organiques du type Ar_4Sn.

4) Action du Chlorure d'Aluminium et du Chlorure ferrique.

Manoulkine [57] étudie l'action de ces sels sur la rupture des radicaux des combinaisons organométalliques du groupe IV du type R_4M.

5) Action du Chlorure stannique.

En chauffant le tétraarylstannane avec du chlorure stannique, on obtient des dérivés de l'étain du type $(AR)_2SnCl_2$ et type $ARSnCl_3$.

En chauffant le nouveau composé $(AR)_2SnCl_2$ avec une nouvelle quantité de chlorure $SnCl_4$ on obtient $ARSnCl_3$.

6) Action de l'air ou de l'oxygène et de la lumière.

Harada [58] a étudié l'action de la lumière solaire en présence d'air humide sur les halogénures de triméthylétain. Il obtint des organostanniques avec l'oxygène tétravalent du type

$$(CH_3)_3(SnOH)_2 — Sn(CH_3)_3X$$

Harada forme des composés identiques, soit par oxydation de l'halogénure de triméthylétain en milieu benzénique dans l'obscurité, soit par action d'hydroxyde de diméthylétain sur l'halogénure

de triméthylétain en solution benzénique chaude. Les composés obtenus ont des propriétés de sels solubles dans l'eau et leur solution conduit le courant.

Razuvaer, Fetyukova, Choubenko [59] indiquent en 1949 qu'une solution chloroformique de tétraphénylétain se décompose sous l'action de la lumière avec formation de diphényldichloroétain, de benzène et d'hexachloroéthane suivant l'équation :

$$(C_6H_5)_4Sn + 4CHCl_3 \xrightarrow{U.V.} (C_6H_5)_2SnCl_2 + 2C_6H_6 + Cl_3C - CCl_3 + 2CHCl_2$$

Razuvaer et Fetyukova [60] étudient les réactions de scission des radicaux à partir des dérivés organiques de l'étain, en utilisant l'action de la lumière U.V. Leurs recherches ont porté sur le diéthylphénylétain et le diphényldibenzylétain.

Les réactions photochimiques du diéthylphénylétain et du dibenzylphénylétain dans les solvants différents montrent que dans tous les cas il se produit une rupture du radical phényle qui réagit ensuite. En solution dans l'alcool ou le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone on a :

$$\begin{aligned} 2C_6H_5 + CH_3OH &\rightarrow 2C_6H_6 + CH_2O \\ C_6H_5 + CHCl_3 &\rightarrow C_6H_6 + CCl_3 \\ C_6H_5 + CCl_4 &\rightarrow C_6H_5Cl + CCl_3 \end{aligned}$$

Le radical CCl_3 formé se dimérise en hexachloroéthane. De sorte que le premier stade de la réaction peut être présenté comme se passant de la façon suivante :

$$\begin{aligned} (C_2H_5)_2Sn(C_6H_5)_2 + U.V. &\rightarrow (C_2H_5)_2Sn + 2C_6H_5 \\ \text{ou } (C_6H_5CH_2)_2Sn(C_6H_5)_2 + U.V. &\rightarrow (C_6H_5CH_2)_2Sn + 2C_6H_5 \end{aligned}$$

Le diéthylétain ou le dibenzylétain formés réagissent avec le solvant. Dans le tétrachlorure de carbone et le chloroforme, il se forme des dérivés dichlorés dégagés à l'état pur des produits de la réaction :

$$\begin{aligned} (C_2H_5)_2Sn + 2CCl_4 &\rightarrow (C_2H_5)_2\,SnCl_2 + C_2Cl_6 \\ \text{ou } (C_6H_5CH_2)_2Sn + 2CCl_4 &\rightarrow (C_6H_5CH_2)_2SnCl_2 + C_2Cl_6. \end{aligned}$$

En solution alcoolique il se forme probablement des dérivés alcooxyles

$$(C_2H_5)_2Sn(OCH_3)_2$$

qui en se dissolvant dans l'acide chlorhydrique forment des dérivés chlorés. En dehors de cette réaction principale, il y a des réactions secondaires. Dans les expériences avec le diéthylphénylétain dans le chloroforme et le tétrachlorure de carbone, on trouve du triphé-

nylchloroétain qui peut se produire dans la réaction de symétrisation

$$2(C_2H_5)_2Sn(C_6H_5)_2 \xrightarrow{U.V.} (C_2H_5)_4Sn(C_6H_5)_4Sn$$

$$(C_6H_5)_4Sn + CHCl_3 \xrightarrow{U.V.} C_6H_5 + (C_6H_5)_3SnCl + CHCl_2$$

Le dibenzylphénylétain par un éclairage très prolongé en solution dans l'alcool méthylique se décompose plus profondément avec formation de dibenzyle et d'une combinaison d'étain bivalent

$$(C_6H_5CH_2)_2Sn(OCH_3)_2 \rightarrow C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5 + Sn(OCH_3)_2$$

7) Action du Soufre.

Le soufre réagit sur le tétraphénylétain pour donner du sulfure de phényle, du bisulfure de phényle et du thioanthrène.

8) Action des Chlorures d'acide.

Les chlorures d'acides organiques réagissent sur le tétraphénylétain pour engendrer des phénylcétones.

9) Action de l'Acide Nitrique.

Avec l'acide nitrique, le tétraphénylétain donne du nitrobenzène.

Harada [61] signale que le diéthylétain réagit fortement avec l'acide nitrique concentré et explose ou s'enflamme. Avec l'acide nitrique dilué, le diéthylétain donne un dégagement d'hydrogène et produit le nitrate correspondant.

10) Action du Phosphite Triéthylique.

Arbusow et Pudovik, faisant réagir le phosphite triéthylique sur l'iodure de triéthylétain, forment un composé renfermant une liaison directe entre l'étain et le phosphore.

$$P(OC_2H_5)_3 + (C_2H_5)_3SnI \rightarrow (C_2H_5)_3Sn — PO(OC_2H_5)_2 + C_2H_5I$$

Malatesta et Sacco [62] infirment ce résultat en indiquant qu'il s'agit d'un isomère l'ester éthylphosphonique

$$(C_2H_5)_3Sn — O — P(O)(C_2H_5)(OC_2H_5)$$

et donnent comme preuve la nature des produits de scission et le fait que le produit peut être obtenu aussi bien à partir de l'éthylphosphonate d'éthyle que du phosphite de triéthyle.

11) Action du Sodium.

Le dibromure de diméthylétain, sous l'action du sodium donne du décaméthylstannobutane de formule $(CH_3)_{10}Sn_4$.

Law [63] en chauffant le chlorure de tribenzylstannane avec le sodium dans le toluène, obtient l'hexabenzyldistannane de formule :

$$C_6H_5 — (CH_2)_3Sn — Sn(CH_2 — C_6H_5)_3$$

Whitemore et Leuck [64] obtiennent un organo-métallique double de sodium et d'étain en faisant réagir le sodium sur le triméthylphénoxystannane.

$$C_6H_5O — Sn\begin{matrix}/\,CH_3\\ —\,CH_3\\ \backslash\,CH_3\end{matrix} + 2Na \rightarrow C_6H_5ONa + NaSn\begin{matrix}/\,CH_3\\ —\,CH_3\\ \backslash\,CH_3\end{matrix}$$

Harada [65] trouve que le tétraéthylétain réagit avec le sodium en solution dans l'ammoniaque liquide, et donne du triéthylstannure de sodium et de l'éthane :

$$(C_2H_5)_4Sn + 2Na \rightarrow (C_2H_5)_3SnNa + C_2H_5Na$$
$$C_2H_5Na + NH_3 \rightarrow C_2H_6 + NaNH_2$$

Harada réduit les dihalogénures de diéthylétain, de la même manière en diéthylstannure disodique.

Harada obtient l'hexaéthyldistannane par le même procédé à partir des halogénures de triéthylétain ou de l'hydroxyde de triéthylétain.

12) Action des Halogénures alcooliques sur les organostanniques sodés.

Les halogénures alyphatiques éliminent le sodium. Ainsi le chlorure de méthyle réagit sur le sodium triméthylstannane, pour donner le ditriméthyl-étain-méthane :

$$2(CH_3)_3SnNa + CH_2Cl_2 \rightarrow 2ClNa + (CH_3)_3Sn — CH_2 — Sn(CH_3)_3$$

13) Action du Zinc.

L'action du zinc sur le bromure de triméthylétain en solution aqueuse fournit principalement du tétraméthylétain.

14) Action du Phénate de Sodium.

Le phénate de sodium réagit sur le bromure de triméthylétain pour donner le phénate de triméthylstannyle :

$$C_6H_5O — Sn\begin{matrix}/\,CH_3\\ —\,CH_3\\ \backslash\,CH_3\end{matrix}$$

15) **Action du Cyanure d'Argent.**

Le cyanure d'argent donne des dérivés cyanés selon la formule :

$$(C_2H_5)_2SnI_2 + CNAg \rightarrow IAg + (C_2H_5)_2Sn\begin{matrix}CN\\I\end{matrix}$$

16) **Action d'Hydrolyse.**

Les dihalogénures de dialcoyl ou diarylstannanes hydrolysés conduisent au stannane R_2SnO, alors que les trihalogénures de stannane monohydrocarbonés conduisent aux acides stannoniques

$$Ar - Sn\begin{matrix}O\\OH\end{matrix}$$

17) **Action du Succinimide.**

Razuvaer et Fetyukova [66] détachent les radicaux phényles et benzyles du dibenzyldiphénylétain, par le chauffage avec le succinimide.

18) **Action du Bromosuccinimide.**

Les auteurs précédents enlèvent le radical phényle du dibenzylphénylétain avec formation de bromobenzène.

CHAPITRE III

MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE DOSAGE

I. — MÉTHODES DE DÉTECTION

A) Sels minéraux.

1) *Réactions chimiques.*

Aux deux cations stanneux Sn_{2+} et stannique Sn_{4+} correspondent les anions des stannites $Sn(OH)_{2-}$ et des stannates $Sn(OH)_{4-}$.

En dehors des propriétés chimiques déjà signalées, les sels d'étain bivalents sont caractérisés par leur grand pouvoir réducteur, que l'on met en évidence en ajoutant quelques gouttes de leur solution,

a) à un mélange de ferricyanure de potassium et de perchlorure de fer qu'il décolore et précipite en bleu intense;

b) au nitrate mercureux qui est réduit en mercure gris;

c) au chlorure mercurique qui est transformé en chlorure mercureux blanc et même en mercure gris;

d) au permanganate de potassium instantanément décoloré;

e) aux sels d'or qui sont réduits en or finement divisé de couleur brun violacé (pourpre de Cassius);

f) à la cacothéline ($C_{21}H_{21}O_7N_3$) (composé résultant de l'action de l'acide nitrique sur la brucine) qui est réduite en produit de composition à déterminer, mais de coloration lilas à violet marron;

g) à l'ion ferrique qui, réduit en ion ferreux, peut être révélé par la diméthylglyoxime en donnant une coloration rouge framboise.

Les sels d'étain quadrivalents donnent un sulfure SnS_2 jaune soluble dans le sulfure d'ammoniaque, la potasse et la soude, difficilement dans l'ammoniaque.

Les alcalis caustiques et carbonatés précipitent avec les sels d'étain quadrivalents, de l'hydroxyde d'étain $Sn(OH)_4$ blanc. Le même précipité se forme avec la plupart des sels neutres : sulfate de sodium, nitrite d'ammonium.

L'étain sous toutes ses formes est identifié par les méthodes spectrographique et polarographique.

2) *Méthode spectrographique.*

Les dérivés de l'étain émettent dans l'arc électrique des raies dont celle située à 2840 Å qui permet l'identification.

Ce procédé sert au dosage du métal dans les dérivés minéraux ainsi que dans les dérivés organiques comme nous le verrons par la suite.

3) *Méthode polarographique.*

Lingane [67] a particulièrement bien étudié le comportement des solutions de sels d'étain avec l'électrode, à gouttes de mercure. La réduction de l'étain stanneux à l'état de métal produit une vague cathodique bien définie :

dans l'acide chlorhydrique N $E\ 1/2 = -0{,}47$ v;
dans l'acide nitrique N $E\ 1/2 = -0{,}44$ v;
dans l'acide sulfurique N $E\ 1/2 = -0{,}46$ v en présence de gélatine à la concentration de 0,001 % comme suppresseur de maxima.

Dans l'acide chlorhydrique N il est observé une vague anodique correspondant à l'oxydation de l'ion chlorostannite en ion chlorostannate, mais la vague est trop peu développée pour être utilisée en analyse.

Lingane a observé que l'ion stanneux dans la soude N contenant 0,01 % de gélatine produit deux vagues anodique et cathodique. La vague cathodique $E\ 1/2 = -1{,}22$ v résulte de la réduction de l'ion stanneux en métal et la vague anodique $E\ 1/2 = -0{,}73$ v correspond à l'oxydation de l'ion stanneux en ion stannique.

Ce même auteur a trouvé que l'étain stanneux, dans des solutions de tartrate, donne une vague anodique parfaitement définie due à l'oxydation de l'étain stanneux en étain stannique, et une vague

cathodique bien définie correspondant à la réaction de l'étain stanneux.

Lingane [68] a montré encore que les potentiels de demi palier varient avec les valeurs du *p*H.

Shakov rapporte que le potentiel de réduction de l'étain en milieu citraté et alcalin est de — 0,8 v.

L'étain stannique ne fournit pas de vagues dans les solutions sodiques, ni dans les milieux tartriques ou oxalatés.

L'étain stanneux n'est pas réductible dans l'acide perchlorique 2 M.

Lingane a indiqué que le complexe chlorostannique en solution contenant une forte concentration d'ions chlore donne une double vague bien développée. Les vagues s'accroissent jusqu'à une concentration des ions chlore égale à 4 M.

Lingane [69] a trouvé que l'électrolyte optimum était constitué par du chlorure d'ammonium 4 M et de l'acide chlorhydrique M avec 0,005 % de gélatine.

Le demi potentiel de la première vague est — 0,25 v et celui de la seconde — 0,52 v.

La réduction se produit en deux stades nettement définis : d'abord une réduction de l'étain tétravalent, supposé être l'anion de l'acide H_2SnCl_6, à l'état bivalent; puis ensuite la réduction à l'état métallique. Les deux vagues s'écartent de plus en plus et deviennent plus finement définies lorsque la concentration de l'ion chlore est égale à 4 M. La seconde vague marquant la réduction de l'étain bivalent en étain métallique a à peu près la forme d'une réaction réversible typique, tandis que la forme de la première vague montre que le courant à ce stade de la réaction a été limité par des facteurs autres que la diffusion, probablement la dissociation de l'ion stannique. Dans des solutions concentrées de chlorure, l'augmentation du courant de diffusion, due au second stade de la réduction, est approximativement égale à la moitié du courant total de diffusion. La seconde partie de la vague de réduction convient parfaitement bien à une mesure quantitative, le courant de diffusion pouvant être facilement mesuré et étant directement proportionnel à la concentration en étain.

B) Composés organiques.

La caractérisation des composés organiques de l'étain s'obtient par mise en évidence de l'étain soluble dans les solvants organiques au moyen des procédés précédents. La méthode spectrographique, et surtout la méthode polarographique qui caractérise les liaisons organiques de l'étain seront décrites dans les méthodes de dosage.

La caractérisation de la nature des liaisons organiques de l'étain, si importante pour reconnaître la pureté des produits examinés, peut être réalisée dans certains cas par la méthode colorimétrique. C'est ainsi qu'ALDRIDGE et CREMER [70] identifient les composés diéthylétain et triéthylétain avec la diphénylthiocarbazone en se basant sur les données suivantes : Le complexe diéthylétain-dithizone traité par l'acide trichloracétique à 10 % possède un maximum d'absorption à 510 mμ, alors que le groupement triéthyl-étain, le tétraéthylétain, le monoéthylétain, le chlorure stannique, ne réagissent pas dans ces conditions. Le diéthylétain et le triéthyl-étain en solution tampon boratée de *p*H 8,4, produisent avec la dithizone des absorptions maximums respectives de 485 et 440 mμ. Le complexe triéthylétain-dithizone et la dithizone, ont la même absorption minimum à 510 mμ.

La dithizone en solution chloroformique agitée, soit avec la solution trichloracétique, soit avec la solution boratée, offre le même spectre dont le maximum d'absorption est à 610 mμ. Pour éviter l'interférence des autres métaux, les auteurs utilisent l'acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA) qui a peu d'action sur les complexes envisagés.

Cette méthode se prête à un dosage colorimétrique des proportions de diéthylétain et triéthylétain dans leurs mélanges.

II. — MÉTHODES DE DOSAGE

A) Étain et sels minéraux.

L'étain est dosé par gravimétrie, titrimétrie, polarographie et spectrographie.

1) *Gravimétrie.*

L'étain est pesé soit à l'état de métal, soit à l'état de bioxyde SnO_2.

L'étain est déposé par électrolyse dans différentes conditions.

1° en milieu oxalique en présence d'oxalate d'ammonium et de chlorhydrate d'hydroxylamine, qui empêche la destruction des complexes oxaliques de l'étain à l'anode.

2° des thiosels en présence de sulfite de sodium pour détruire les anions polysulfurés.

3° en milieu chlorhydrique en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine ou de sulfate d'hydrazine.

L'étain est transformé en SnO_2 par calcination de l'acide β stannique hydraté, obtenu par hydrolyse en présence de nitrate d'ammonium.

2) *Titrimétrie.*

Cette méthode est basée sur l'oxydation de l'étain bivalent par l'iode à froid, en présence d'acide chlorhydrique.

3) *Polarographie.*

Nous avons vu précédemment dans quelles conditions sont obtenues les vagues polarographiques de l'étain.

Nous avons indiqué que la seconde partie de la vague de réduction convient pour réaliser un dosage.

La mesure de la hauteur de la vague permet, par comparaison à une gamme étalon de vagues obtenues avec des quantités connues d'étain, de déterminer la teneur en étain.

Le dosage de l'étain dans une solution peut encore être réalisé par la méthode d'addition.

Le polarogramme d'une solution de titre inconnu étant obtenu, il est ajouté un volume déterminé d'une solution étalon d'étain et l'on fait un nouveau polarogramme. La concentration primitive est calculée d'après l'accroissement du courant de diffusion provoqué par l'addition connue.

Soit : V le volume primitif de la solution de titre inconnu;
v le volume ajouté de la solution étalon d'étain;
C_1 la concentration primitive de la solution;
C_{std} la concentration de la solution étalon d'étain;
C l'accroissement de concentration dû à la solution étalon d'étain;
i_1 le courant primitif de diffusion;
i l'accroissement du courant de diffusion.

Nous avons :

$$C_1 = \frac{i_1}{k}$$

$$\Delta C = \frac{\Delta i}{k} = \left(\frac{v}{V+v}\right) C_{std} - \left(1 - \frac{V}{V+v}\right) C_1$$

$$k = \frac{\Delta i(V+v)}{v(C_{std} - C_1)}$$

$$C_1 = \frac{i_1 v C_{std}}{\Delta i(V+v) + i_1 v}$$

4) *Spectrographie.*

L'étain porté à haute température émet des raies dont celle à 2.840 Å, qui permet l'identification et le dosage. La solution de sel d'étain est évaporée à basse température dans l'une des électrodes dont l'extrémité est creusée en cupule. L'arc est déterminé sous un courant de 60 v, avec une puissance de 5 ampères entre deux électrodes de carbone très pur. La durée de la volatilisation est de deux minutes. L'appareillage et le mode opératoire sont indiqués pour le dosage de l'étain dans les viscères.

B) Composés organiques.

L'analyse quantitative des composés organiques comprend non seulement la détermination de chacun des éléments, mais le dosage de certains groupements liés à l'étain.

Les éléments sont dosés par les méthodes habituelles, dont nous citons les principales.

1) *Détermination du carbone et de l'hydrogène.*

Ces dosages peuvent être effectués selon les méthodes classiques, par combustion sur de l'oxyde de cuivre.

Silbert et Kirner [71] obtiennent de bons résultats avec l'oxyde de cuivre, le chromate de plomb.

Colaitis et Lesbre [72] utilisent le vanadate d'argent comme catalyseur.

2) *Détermination de l'azote.*

L'azote est dosé selon la méthode de Zimmerman [73], dérivée de celle de Pregl-Dumas.

3) *Détermination des halogènes.*

Le dosage des halogènes dans les halogénures d'alcoyle et aryl-étain est effectué directement en solution aqueuse ou dans l'alcool dilué par précipitation au moyen du nitrate d'argent et pesée de l'halogénure d'argent précipité.

Les halogènes liés au carbone sont dosés par la méthode classique de Carius.

Les halogènes attachés au carbone peuvent également être déterminés par la méthode de Safford et Stragand [74], par

combustion dans un courant d'oxygène en présence d'un catalyseur platiné.

Le dosage de l'iode est réalisé selon PAQUOT par attaque de la substance dans la microbombe de Parr, par un mélange de peroxyde de sodium éthylène-glycol. L'iode est transformé quantitativement en iodate, qui est dosé par l'hyposulfite de sodium. L'eau oxygénée formée est détruite par de l'eau de brome.

Le mode opératoire est le suivant :

On pèse 5 à 20 mg de substance que l'on introduit dans la bombe avec 3 g de peroxyde de sodium et 8 gouttes d'éthylène-glycol. On chauffe le fond de la bombe avec un microbrûleur; au bout d'une vingtaine de secondes on perçoit un bruit sec; on chauffe pendant 3 ou 4 minutes.

Après l'attaque on dissout le contenu de la bombe dans le moins d'eau possible, environ 20 ml en utilisant un bécher de 100 ml recouvert d'un verre de montre; il est nécessaire de chauffer doucement pour effectuer cette dissolution.

Le produit une fois dissous, on rince soigneusement la bombe en la maintenant avec des pinces, en utilisant toujours le moins d'eau possible.

On fait bouillir la solution 5 minutes. Sans refroidir, on acidifie à l'acide acétique en versant doucement, il y a une effervescence; on ajoute de l'acide acétique jusqu'à cessation de cette effervescence, puis un excès de 5 g. La solution est portée à ébullition pendant 5 minutes.

On ajoute alors 4 g d'acétate de sodium. Lorsque le sel est dissous et la solution refroidie, on la transvase dans un erlenmeyer de 150 ml. On ajoute de l'eau de brome jusqu'à ce que la coloration du brome persiste pendant 5 minutes.

On réduit l'excès de brome en ajoutant de l'acide formique jusqu'à décoloration de la solution qui est jaune clair. Puis on ajoute à la solution une goutte de rouge de méthyle à 1/1.000. Presque toujours la coloration disparaît. En effet, même dans une solution incolore, il peut rester suffisamment de brome actif pour décolorer le rouge de méthyle. Lorsque celui-ci n'est plus décoloré, on ajoute un excès de 20 gouttes d'acide formique. La coloration doit persister 5 minutes.

A la solution légèrement rose on ajoute :

4 ml de solution d'iodure de potassium à 10 % fraîchement préparé.

4 ml d'acide sulfurique.

On bouche l'erlenmeyer et on attend 5 minutes.

Puis on titre à l'hyposulfite N/100 en présence d'empois d'amidon; étant donné la présence de rouge de méthyle on passe du violet au rose (limite d'erreur 0,3 % d'iode).

4) *Détermination de l'étain par oxydation.*

La méthode courante de détermination de l'étain dans les composés organiques est basée sur l'oxydation totale du composé. L'oxyde d'étain résultant de la décomposition est pesé. Les méthodes tendent à éviter les pertes par volatilisation.

Kocheshkov [75] décompose le corps par un mélange d'acide nitrique fumant et d'acide sulfurique fumant, calcine et pèse le résidu.

Gilman et King [76] font agir le brome en solution dans le tétrachlorure de carbone, pour convertir la substance en un bromoalcoylétain moins volatil. La solution est ensuite oxydée par addition d'un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique concentrés.

5) *Détermination de l'étain par Spectrographie.*

Les composés organiques de l'étain sont dissous dans l'alcool afin de faciliter leur pulvérisation dans une flamme air-acétylène, les débits étant contrôlés à l'aide de manomètres. L'air comburant sert à pulvériser la solution analysée pour l'introduire dans la flamme sous forme de brouillard. Les radiations spectrales sont photographiées à l'aide d'un Spectrographe Hilger à optique de quartz. Les plaques photographiques, plaques Kodak B 20 pour l'analyse spectrale quantitative, sont exposées quatre minutes. La radiation de l'étain qui sert au dosage a pour longueur d'onde $\lambda = 2840{,}0$ Å. La densité optique de la raie est mesurée au microphotomètre Hilger. Des solutions standard permettent de tracer la courbe d'étalonnage. La sensibilité de la méthode est de 100 microgrammes/ml d'étain dans la solution alcoolique. Les erreurs dues à l'appareillage résultant de l'alimentation de la flamme, de l'émulsion photographique, de la mesure des densités optiques ne dépassent pas 5 %. Le dosage comparatif à des solutions standard de composition analogue aux solutions étudiées quand les dérivés organiques de l'étain sont associés à d'autres corps permet de réduire au minimum l'erreur de la méthode. Des éléments comme le carbone, l'hydrogène, l'oxygène sont sans influence sur le dosage de l'étain. Par contre, l'iode peut entraîner une cause d'erreur dans le cas d'un produit supposé être du diiododiéthylétain mais qui aurait perdu la moitié de son iode; l'erreur pourrait être alors de 10 %.

C) **Expérimentation sur quelques dérivés organiques de l'étain.**

1) *Méthodes habituelles.*

L'application des méthodes habituelles de dosage des éléments aux échantillons de diiododiéthylétain obtenus a donné les résultats groupés dans le tableau suivant :

TABLEAU I

Échantillons	Carbone %	Hydrogène %	Iode %	Étain %
Diiododiéthyl-étain VAN DER KERK	11,27 — 11,21	2,34 — 2,32	58,1 — 57,9	27,52 — 27,50
Diiododiéthyl-étain 21-7-54 ..	11,54 — 11,52	2,39 — 2,37	59,8 — 59,5	27,20 — 26,90
Diiododiéthyl-étain 23-10-54	9,90 — 9,84	2,06 — 2,06	60,31 — 59,55	28,12 — 27,80
Théorie.....	11,15	2,33	58,94	27,58

2) *Détermination des groupements alcoylétains par polarographie.*

Les polarogrammes des composés organiques de l'étain présentent un aspect totalement différent de ceux des sels minéraux de l'étain. Cet aspect est complexe. Les composés étudiés offrent une succession de vagues polarographiques qui ne sont bien définies et visibles simultanément que dans certaines conditions de milieu et de concentration. Nous avons étudié les vagues polarographiques de quelques dérivés de l'étain en milieu aqueux et dans l'alcool méthylique. Nous avons également étudié le comportement polarographique de mélanges en proportions variables de certains dérivés organiques de l'étain pour confirmer la notion classique de leur tendance à former des complexes.

Nous avons fait cette étude avec le polarographe Radiometer.

a) Etude en milieu aqueux.

Les essais polarographiques effectués en milieu aqueux ont eu pour but de rechercher des différences dans le comportement de divers échantillons de diiododiéthylétain obtenus, et d'établir des comparaisons avec certains dérivés organiques de l'étain. Ces essais ont été réalisés dans une solution de chlorure de potassium normal comme électrolyte de base, soit sans gélatine, soit avec gélatine

jouant le rôle de suppresseur de maxima. Les résultats obtenus sont groupés dans les tableaux suivants dans lesquels les vagues importantes sont en caractères italiques.

TABLEAU II

Échantillons	Gélatine	Concentration mg/ml	Potentiels de demi-vague en volt
Diiododiéthylétain VAN DER KERK	non	0,1	— *0,72* — 1,18 — 1,28 — 1,47 (fig. 14)
	oui	0,1	— *0,77* (fig. 15)
Diiododiéthylétain 1-12-54 selon VAN DER KERK	non	0,1	— *0,72* — *1,55*
	oui	0,1	— *0,77* — 1,18 — 1,55
Diiododiéthylétain 21-7-54	non	0,1	— *0,72* — *1,3* — 1,56
	oui	0,1	— *0,77*
Diiododiéthylétain 23-10-54	non	0,1	— *0,72* — 1,25 — *1,42* — 1,7
	oui	0,1	— *0,78* — 1,75
Iodotriéthylétain VAN DER KERK	non	0,1	— 0,85 — 0,97 — 1,18 — 1,45 — 1,72
	oui	0,1	— 0,85 — 1,04 — 1,18 — 1,4 — 1,7 (fig. 16)
Hexaéthylétain	non	0,1	— *0,35* — 1,02 (fig. 17)
	oui	0,1	— 0,35 — 1

Mélanges diiododiéthylétain et iodotriéthylétain (VAN DER KERK)

Gélatine	Concentrations mg/ml		Potentiels de demi-vague en volt
	diiodo.	triiodo.	
non	0,1	0,01	— *0,73* — *1,28* — *1,44*
oui	0,1	0,01	— *0,77* — *1,7*
non	0,1	0,05	— *0,72* — 0,93 — *1,44*
oui	0,1	0,02	— *0,77* — 1,24 — 1,7
oui	0,1	0,03	— *0,79* — 1,05
oui	0,1	0,05	— *0,77* — 1,2 — 1,6 — 1,75
oui	0,1	0,1	— *0,77* — 1,12 — 1,32 — 1,6 — 1,75

La comparaison des polarogrammes obtenus avec le diiododiéthylétain VAN DER KERK et celui préparé avec la première technique le 21 juillet 1954, montre un comportement différent. Le diiododiéthylétain VAN DER KERK possède une vague supplémentaire à — 1,18 v. Cette vague n'existe pas non plus dans le produit du 23 octobre 1954 préparé toujours selon la première technique.

L'iodotriéthylétain Van der Kerk possède une vague à — 1,18 v mais cette vague n'apparaît pratiquement pas dans le mélange de diiododiéthylétain et iodotriéthylétain comprenant jusqu'à 30 % de ce dernier dérivé.

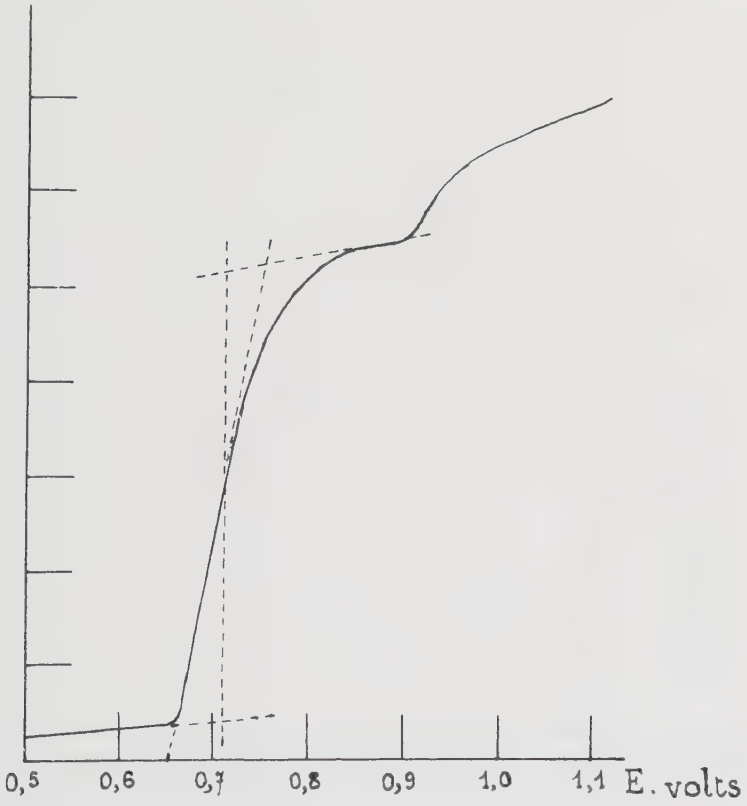


Fig. 14. — Polarogramme du diiododiéthylétain Van der Kerk.
Concentration : 0,1 mg/ml.
Sans gélatine dans la solution aqueuse normale de ClK.

Le diiododiéthylétain préparé le 1-12-54 selon la méthode de Van der Kerk offre une très petite vague à — 1,18 v.

L'examen comparatif des polarogrammes des divers échantillons diiododiéthylétain préparés ne fait pas apparaître une ressemblance absolue. L'étude polarographique des mélanges de diiododiéthylétain et d'iodotriéthylétain montre que la vague à — 0,72 v du diiododiéthylétain n'est pas modifiée. Les autres vagues du diiododiéthylétain ne s'ajoutent pas à celles correspondantes de l'iodotriéthylétain; de plus la vague à — 0,85 v de

l'iodotriéthylétain disparaît. Ce comportement traduit des interactions entre les deux produits aussi n'est-il pas possible d'identifier la présence d'iodotriéthylétain dans le diiododiéthylétain par cette technique.

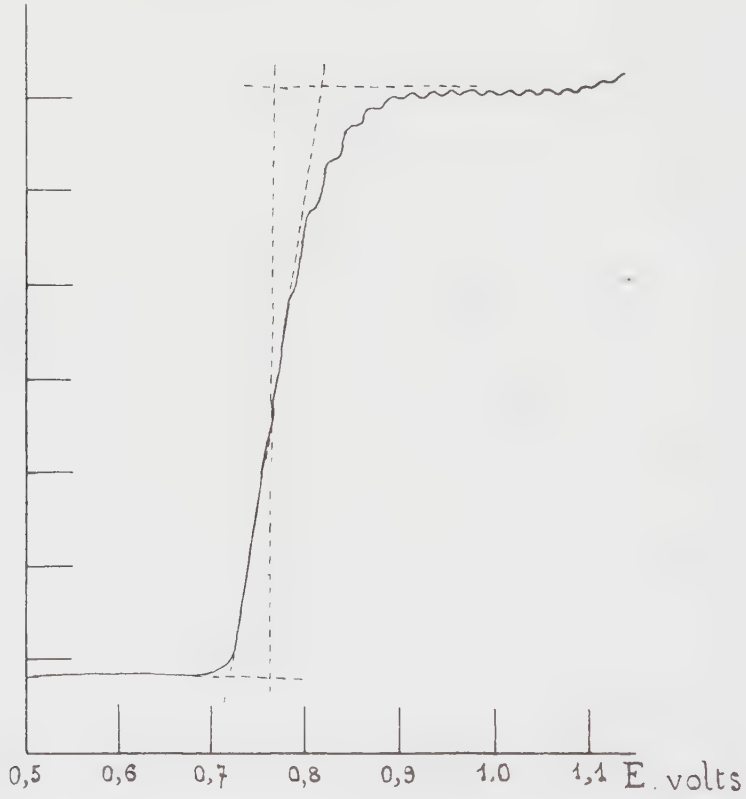


Fig. 15. — Polarogramme du diiododiéthylétain Van der Kerk.
Concentration : 0,100 mg/ml.
Avec gélatine dans la solution aqueuse normale de ClK.

b) *Etude en milieu alcoolique.*

Après de vains essais avec divers échantillons d'alcool éthylique fournis cependant comme purs et malgré des rectifications, nous avons fixé notre choix sur un alcool méthylique rigoureusement exempt d'aldéhydes. L'étude suivante de quelques dérivés organiques de l'étain a été faite avec l'appareil Radiometer en prenant comme électrolyte de base une solution normale de chlorure de lithium dans l'alcool méthylique. Nous avons enre-

gistré des polarogrammes à partir de solutions de différents titres en diiododiéthylétain Van der Kerk et avec des sensibilités

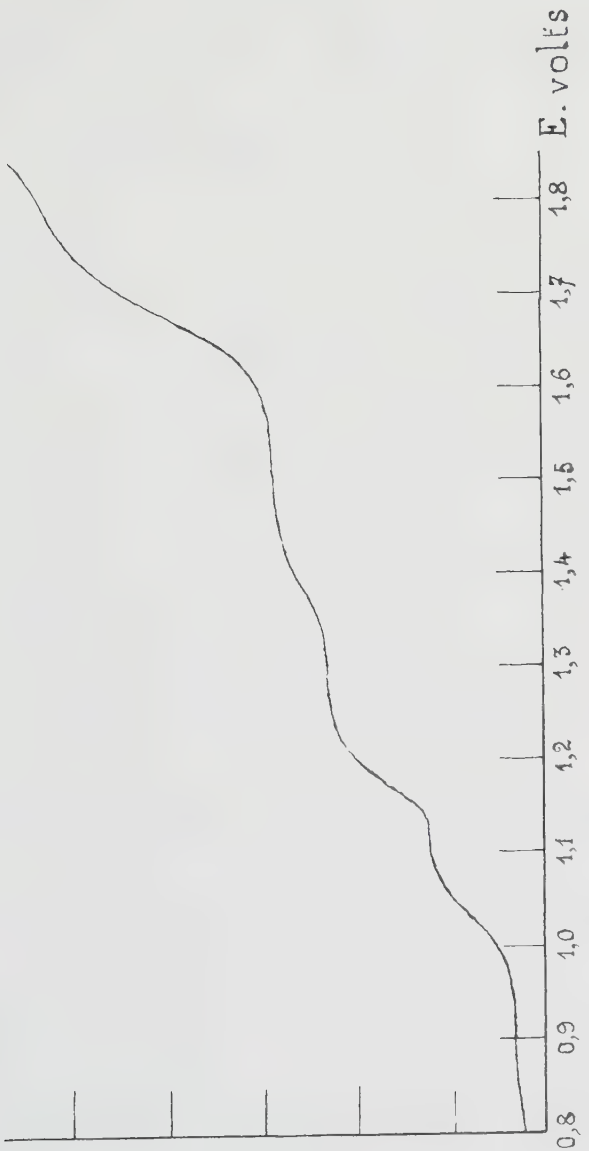


Fig. 16. — Polarogramme du monoiodotriéthylétain Van der Kerk.
Concentration : 0,100 mg/ml.
Avec gélatine dans la solution aqueuse normale de ClK.

diverses pour mettre en évidence la constance du potentiel de demi-vague, les conditions de la proportionnalité des hauteurs de vagues et, enfin, la sensibilité de la méthode.

Nous avons examiné divers dérivés organiques de l'étain.

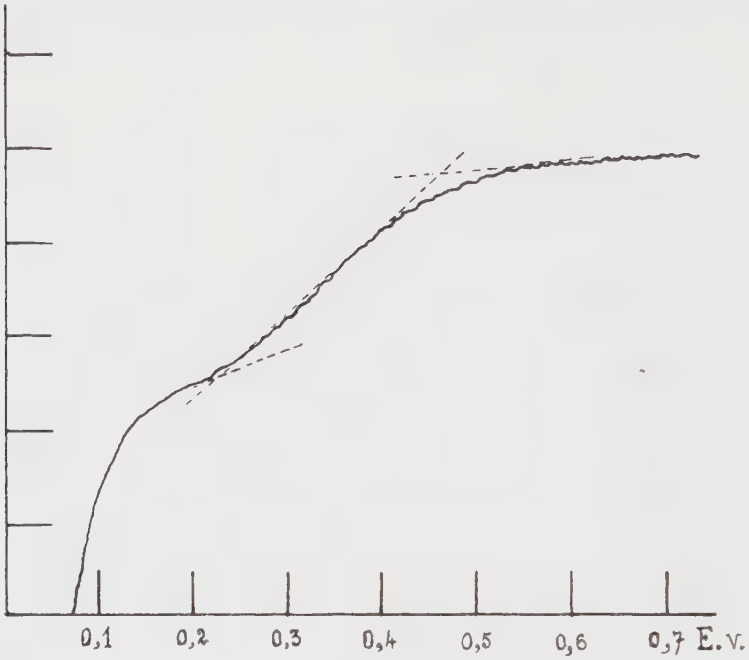


Fig. 17. — Polarogramme de l'hexaéthylétain.
Concentration : 0,100 mg/ml.
Sans gélatine dans la solution aqueuse normale de ClK.

Echantillons de diiododiéthylétain.
Les résultats obtenus ont été groupés dans le Tableau III.

Tableau III

Diiododiéthylétain Van der Kerk

Concentration mg/ml	0,012	0,025	0,050	0,100	0,150	0,200
Vague principale hauteur en mm	3	6,5	12,5	22	27,5	27,5
Potentiel de demi-vague .	— 0,96	— 0,94	— 0,93	— 0,94	— 0,94	— 0,93
Autre vague			— 1,59	— 1,54	— 1,55	— 1,55

En mettant à part la vague correspondant à la plus faible dose de diiododiéthylétain 0,012 mg par ml, nous notons une fixité remarquable du potentiel de demi-vague — 0,93 — 0,94 volt.

Remarquons que les hauteurs des vagues sont directement proportionnelles aux concentrations les plus faibles jusqu'à 0,05 mg par ml (fig. 18, 19, 20).

Des essais réalisés avec des sensibilités différentes ont montré la possibilité d'une excellente reproductibilité des vagues.

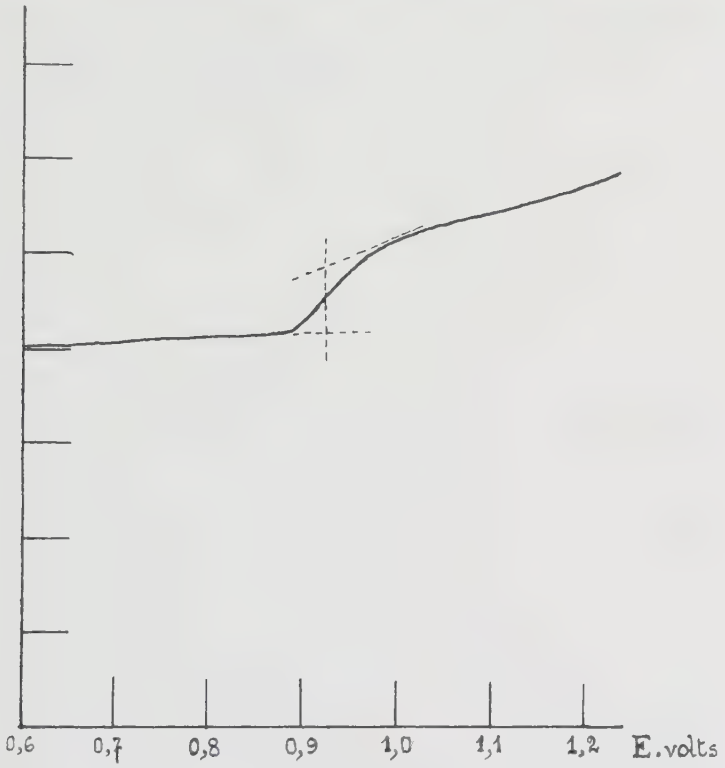


Fig. 18. — Polarogramme du diiododiéthylétain Van der Kerk.
Concentration : 0,012 mg/ml.
Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

En outre, la sensibilité est très grande puisque la hauteur de vague atteint 50 mm pour une concentration de diiododiéthylétain de 10 γ par ml.

La méthode polarographique apparaît donc avec l'appareil Radiometer comme fidèle et très sensible.

Le diiododiéthylétain préparé le 1-12-54 selon Van der Kerk s'est comporté exactement comme le produit Van der Kerk.

Le diiododiéthylétain préparé le 21-7-54 selon la première technique a donné des résultats groupés dans les tableaux IV et V.

Tableau IV

Diiododiéthylétain (21-7-54)
portion cristallisée

Concentration mg/ml	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06
Vague principale hauteur en mm	6	10,5	18,5	24	29,5	32
Potentiel de demi-vague .	— 0,94	— 0,94	— 0,93	- 0,92	— 0,92	— 0,93
Autre vague	— 1,52	— 1,53	— 1,54	— 1,55	— 1,55	- 1,55

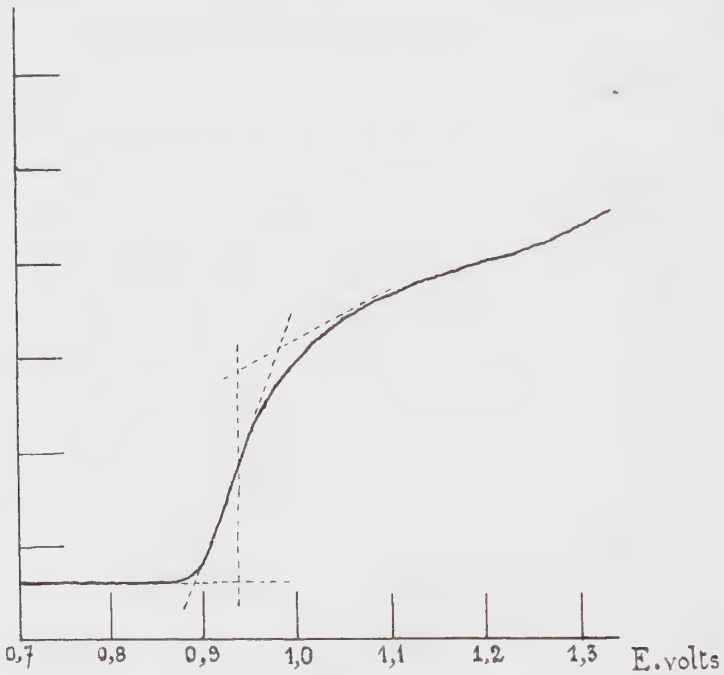


Fig. 19. — Polarogramme du diiododiéthylétain Van der Kerk.
Concentration : 0,040 mg/ml.
Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

Ainsi la *portion cristallisée* du produit préparé le 21-7-54 présente deux vagues comme celui obtenu par Van der Kerk. Pour la première vague le potentiel de demi-vague est sensiblement constant — 0,92 — 0,94 volt et identique à celui du produit Van der Kerk. Les hauteurs de la vague principale sont directement proportionnelles pour les faibles concentrations jusqu'à 0,05 mg par ml.

Après l'examen de la portion cristallisée, il a été opéré sur le *produit homogénéisé.*

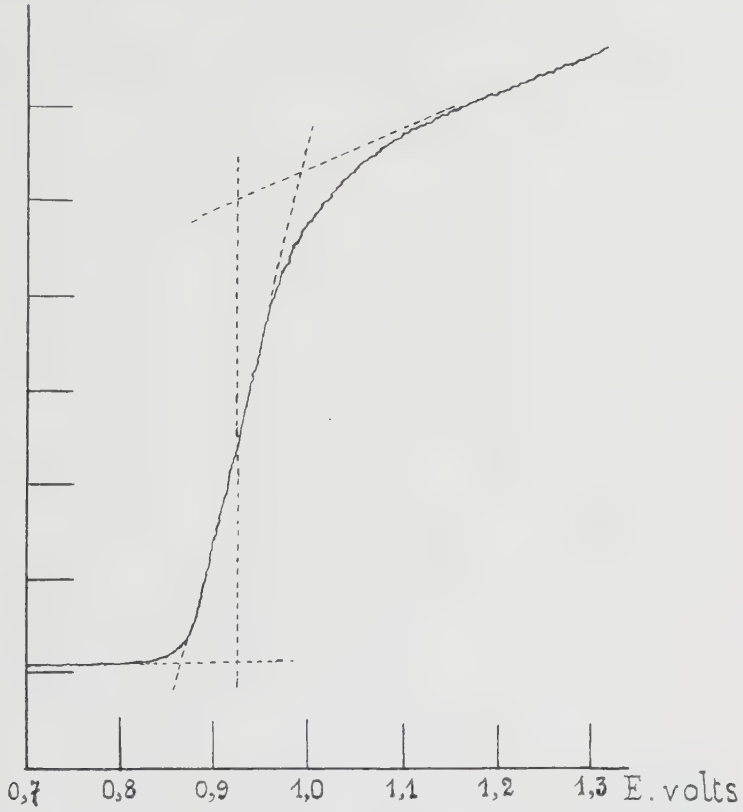


Fig. 20. — Polarogramme du diiododiéthylétain Van der Kerk.
Concentration : 0,100 mg/ml.
Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

Les résultats figurent dans le Tableau V. :

Tableau V

Diiododiéthylétain (21-7-54) après homogénéisation

Concentration mg/ml	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06
Vague principale hauteur en mm	6	12	17	24	30,5	32,5
Potentiel de demi-vague .	— 0,91	— 0,90	— 0,90	— 0,88	— 0,88	— 0,88

Dans l'ensemble les potentiels de demi-vagues sont un peu plus élevés pour le produit homogénéisé que pour la phase solide. Les hauteurs de vagues sont légèrement inférieures à celles du produit cristallisé. Comme précédemment, nous avons trouvé avec le produit homogénéisé une proportionnalité des hauteurs de vagues pour les faibles concentrations en diiododiéthylétain.

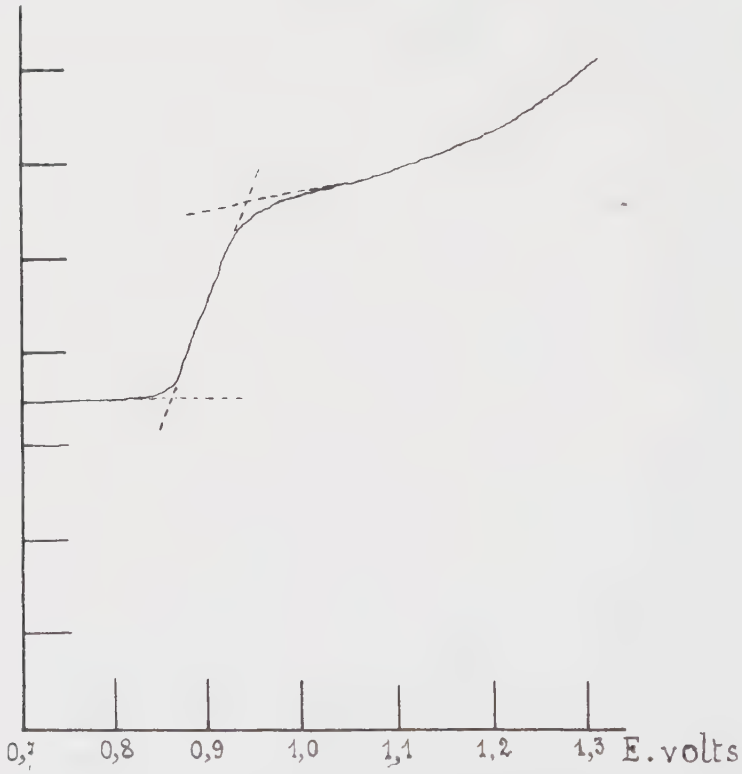


Fig. 21. — Polarogramme du diéthyloxydétain.
Concentration : 0,010 mg/ml.
Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

L'examen de la *portion liquide* du diiododiéthylétain préparé le 21-7-54 a montré pour une concentration de 0,05 mg par ml, un potentiel de demi-vague de — 0,90 volt et une hauteur de vague de 21 mm, soit inférieure à celle relevée pour le produit homogénéisé ou pour la portion cristallisée.

La mise en évidence des vagues a été faite tout d'abord sur la solution saturée. Elles se placent à :

— *0,92* — 1,09 — *1,54* volt

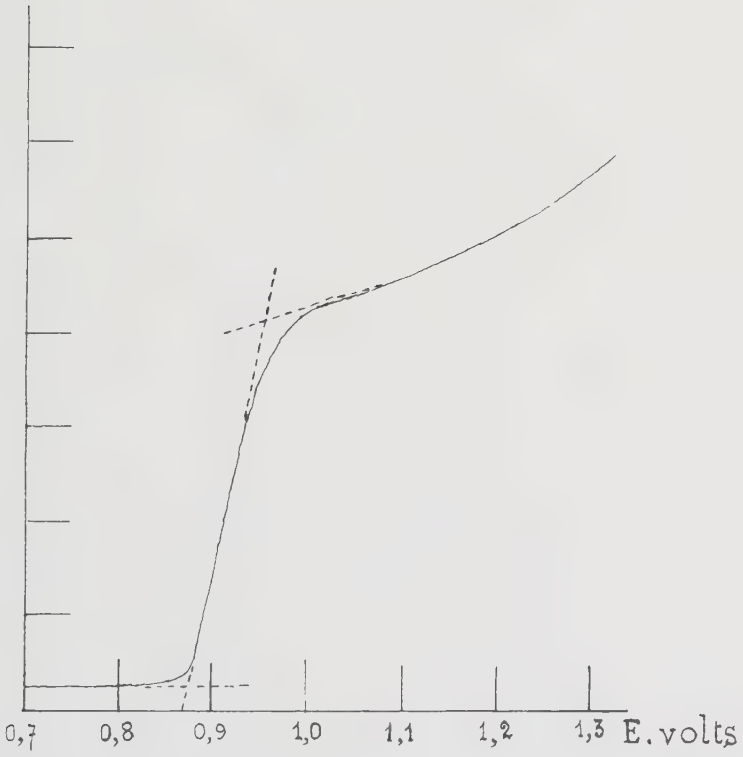


Fig. 22. — Polarogramme du diéthyloxydétain.
Concentration : 0,20 mg/ml.
Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

L'étude polarographique a été précisée par l'examen de doses croissantes avec des sensibilités variables (fig. 21, 22, 23, 24, 25). Pour des concentrations croissantes de 0,02 mg à 0,05 mg par ml, il a été reconnu un potentiel de demi-vague de — 0,90 volt et une proportionnalité de la hauteur des vagues aux quantités examinées.

Triéthyloxyde-étain.

La recherche des vagues polarographiques a été effectuée pour la concentration de 0,05 mg par ml. Elles sont situées à :

— 1,20 — 1,32 — 1,55 volt.

Fig. 23. — Polarogramme du diéthyloxydétain.
Concentration : 0,030 mg/ml.
Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

Tétraéthylétain.

L'enregistrement polarographique de la solution de tétraéthylétain ne montre pas de vague dans la zone — 0,8 — 1,1 volt.

Mélanges de diiododiéthylétain et triiodoéthylétain
VAN DER KERK

L'étude polarographique de plusieurs mélanges en proportions variables de diiododiéthylétain et triiodoéthylétain a montré que le

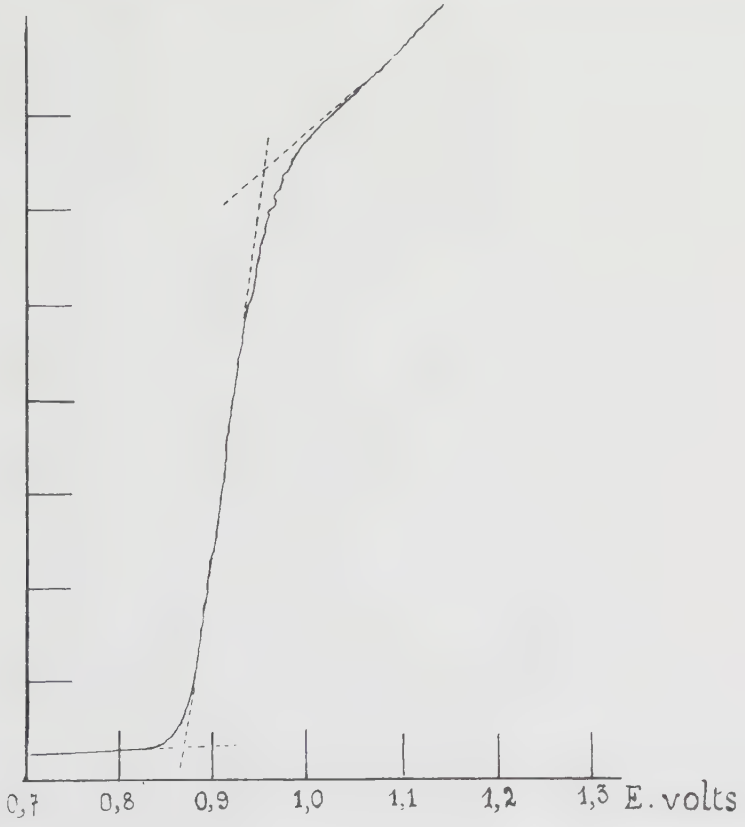


FIG. 24. — Polarogramme du diéthyloxydétain.
Concentration : 0,040 mg/ml.
Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

potentiel de demi-vague de la vague principale du diiododiéthylétain n'était pas changé mais que les hauteurs de vagues étaient accrues par l'addition de triiodoéthylétain sans modification de la proportionnalité (fig. 26).

Mélanges de diiododiéthylétain et de monoiodotriéthylétain
VAN DER KERK.

L'étude polarographique de mélanges en proportions variables de diiododiéthylétain et de monoiodotriéthylétain (fig. 27, 28, 29)

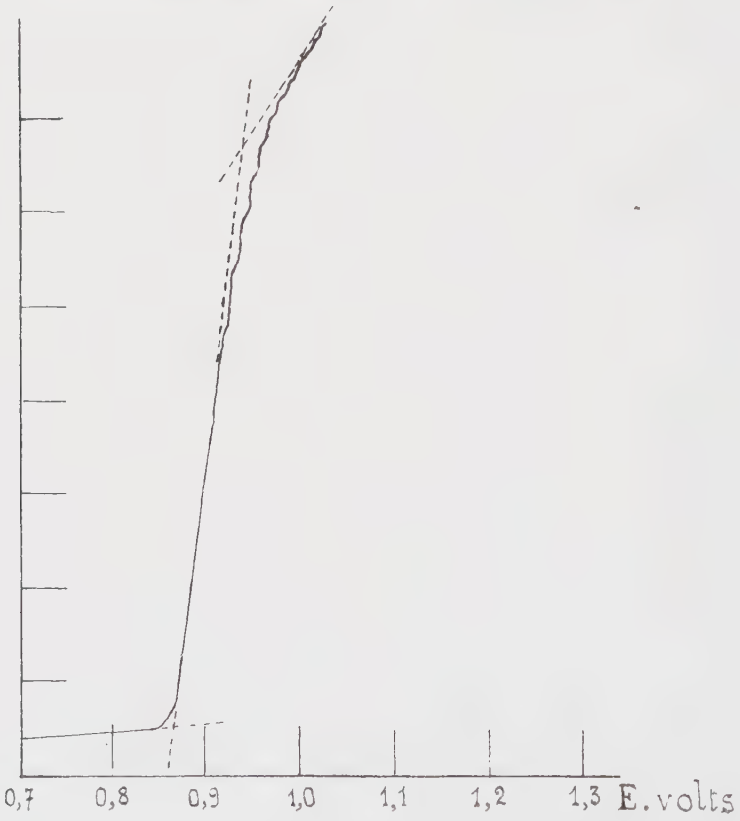


FIG. 25. — Polarogramme du diéthyloxydétain.
Concentration : 0,050 mg/ml.
Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

a mis en évidence que l'addition de monoiodotriéthylétain au diiododiéthylétain déterminait des modifications de la hauteur de la vague principale et faisait apparaître pour les proportions supérieures à 50 % une vague à — 1,3 volt.

L'addition de moins de 50 % de monoiodotriéthylétain au diiododiéthylétain entraîne une légère diminution des hauteurs de la

vague principale. Le mélange à parties égales présente une vague à — 1,38 v. Dans le cas des mélanges renfermant plus de monoiodotriéthylétain que de diiododiéthylétain les vagues à — 1,3 et

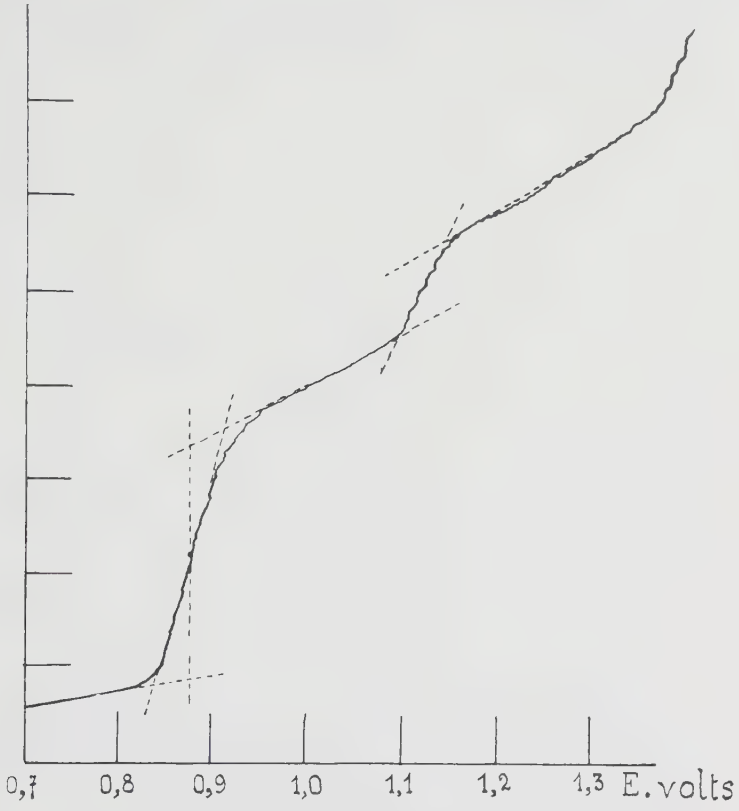


Fig. 26. — Polarogramme du mélange.

Diiododiéthylétain : 0,040 mg/ml.
Triiodoéthylétain : 0,010 mg/ml.

Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

— 1,5 sont en continuité et ne peuvent être distinguées. Le polarogramme du monoiodotriéthylétain est représenté (fig. 30).

Mélanges de diiododiéthylétain Van der Kerk *et d'hexaéthylétain.*

L'addition d'hexaéthylétain au diiododiéthylétain ne modifie pas le potentiel de demi-vague de ce dernier ni la hauteur de la vague. Dans ce mélange il n'est pas observé les vagues de l'hexaéthylétain mais une vague intermédiaire à — 0,98 volt.

Examen du vieillissement des solutions de Diiododiéthylétain.

La solution dans l'alcool méthylique de diiododiéthylétain prend une coloration brune de plus en plus foncée. Le dosage de l'iode libre montre que très rapidement les deux tiers de l'iode du diiodo-

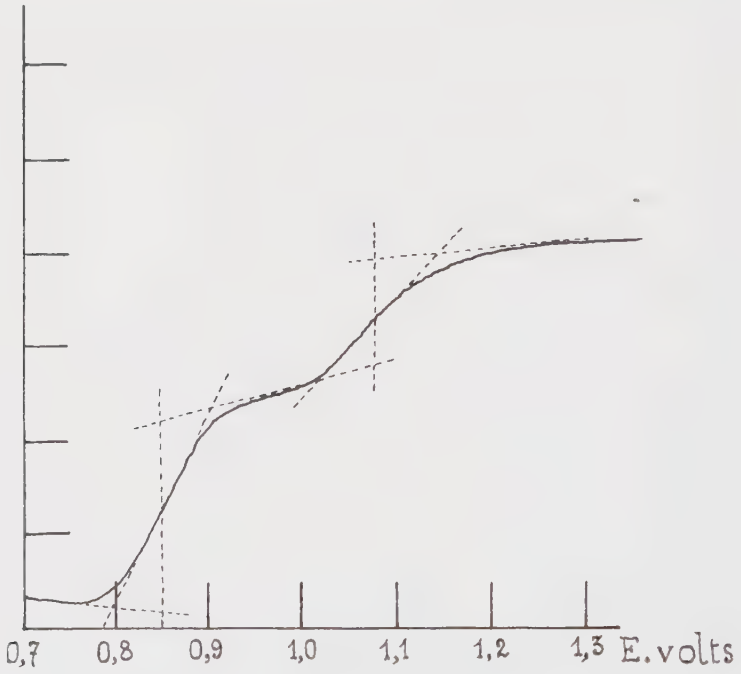


Fig. 27. — Polarogramme du mélange.

Diiododiéthylétain : 0,100 mg/ml.
Iodotriéthylétain : 0,010 mg/ml.

Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

diéthylétain ne sont plus combinés à l'étain. Cependant il n'en résulte pas de modification sensible des enregistrements polarographiques comme le montre l'exemple suivant :

Une solution dans l'alcool méthylique de diiododiéthylétain (21-7-54) est préparée le 30-12-54 au titre de 0,05 mg par ml et étudiée. Elle est examinée à nouveau le 19-6-55. Le potentiel de demi-vague — 0,90 v n'a pas subi de modifications. Les hauteurs de la vague principale pour des sensibilités différentes sont passées de 31,5 à 29 mm et de 53 à 51 mm. Ainsi les hauteurs des

vagues ne sont pas fonction de l'iode lié à l'étain et l'ancienneté des solutions n'interdit pas le dosage du diiododiéthylétain primitivement contenu.

L'étude polarographique que nous avons réalisée avec l'appareil Radiometer ne comporte que des enregistrements directs des

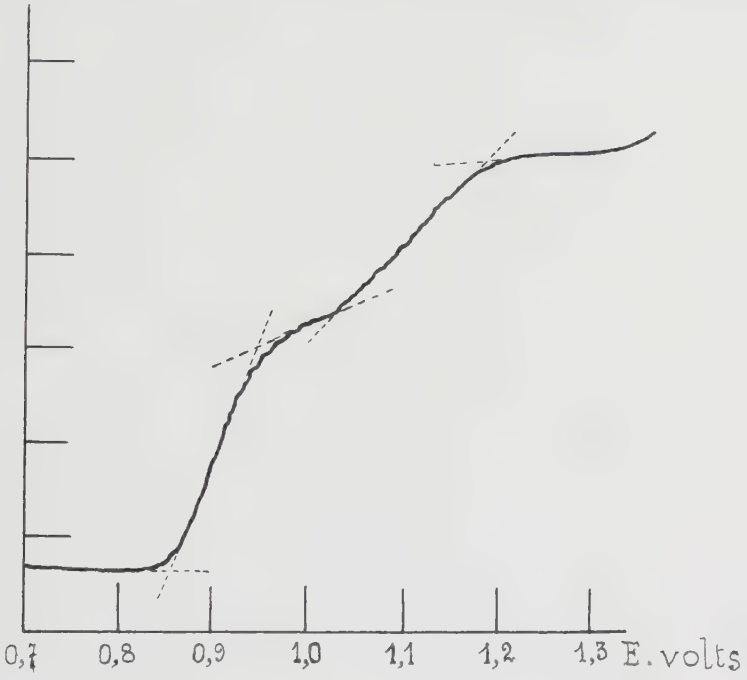


Fig. 28. — Polarogramme du mélange.

Diiododiéthylétain : 0,100 mg/ml.
Iodotriéthylétain : 0,030 mg/ml.

Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

vagues, car il ne permet pas d'obtenir des enregistrements de la dérivée du courant de diffusion.

Pinta a réalisé une étude polarographique des dérivés de l'étain avec l'appareil Meci L.X qui permet de réaliser les enregistrements de la dérivée et donne une excellente définition des vagues.

Pinta a effectué une étude polarographique de quelques composés organiques de l'étain dans un électrolyte de base de *p*H 10. Cet électrolyte a été utilisé pour étudier les produits dans une région de potentiels plus élevés en valeur absolue jusqu'à — 1,6 volt sans être gêné par la vague catalytique de l'hydrogène. Ce travail

a été effectué pour rechercher dans les produits préparés selon la première technique un des composés voisins du diiododiéthylétain, tels que monoiodotriéthylétain, triiodoéthylétain, hexaéthyl-

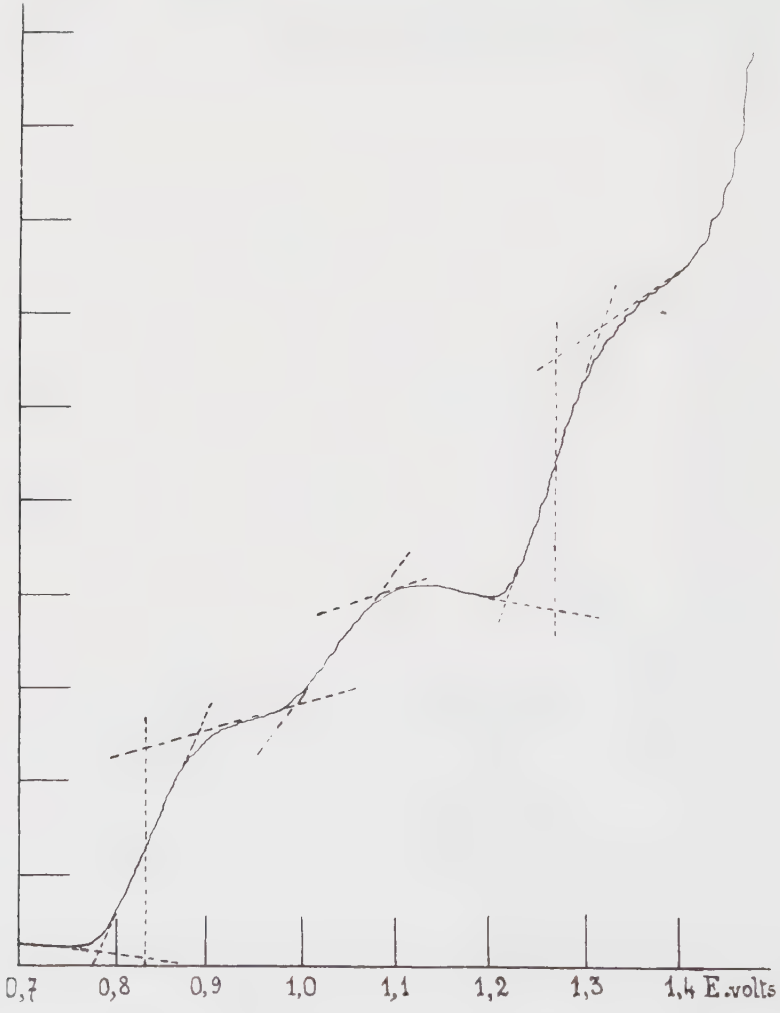


FIG. 29. — Polarogramme de mélange.

Diiododiéthylétain : 0,100 mg/ml.
Iodotriéthylétain : 0,100 mg/ml.

Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

étain, hydroxyde de triéthylétain, diéthyloxydétain, tétraéthylétain. Les produits sont dissous dans 30 ml d'alcool méthylique et

étendus à 100 ml avec une solution tampon de *p*H 10. Ce tampon est constitué par les solutions aqueuses suivantes : acide borique

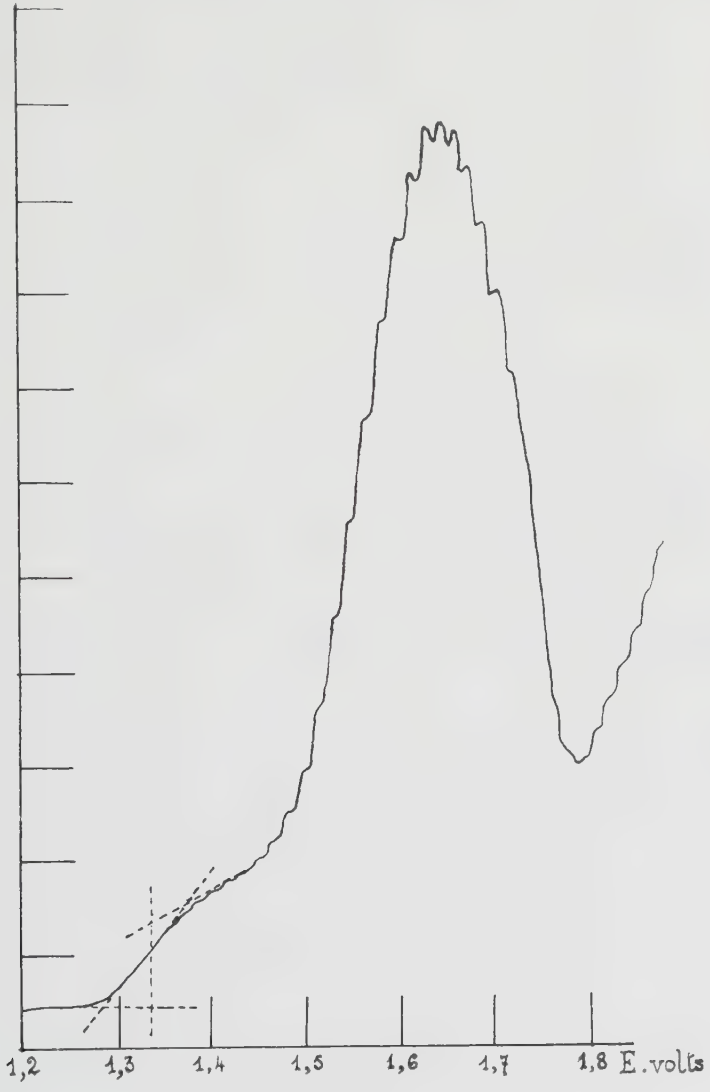


Fig. 30. — Polarogramme de l'iodotriéthylétain.
Concentration : 0,100 mg/ml.
Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

N/5 + chlorure de potassium N/5, et soude N/5. Ces deux solutions sont mélangées en proportions convenables pour obtenir le *p*H 10.

Les polarogrammes ont été effectués avec anode de mercure. Les résultats obtenus ont été groupés dans le tableau VI :

TABLEAU VI

Noms des produits	Potentiels de demi-palier des vagues v.				
Diiododiéthylétain Van Der Kerk ...	— *0,88*	— 1,0	— 1,30	— 1,36	— *1,60*
Diiododiéthylétain (21-7-54)	— *0,87*	— 1,0	— 1,30	— 1,36	— *1,60*
Monoiodotriéthylétain	— 0,92	— 1,1	— *1,49*	— *1,6*	
Diéthylétain	— 1,0	— 1,25	— *1,67*		
Hydroxydetriéthylétain	— 1,14	— *1,34*	— *1,59*	— *1,70*	
Triiodoéthylétain	— *0,85*				
Hexaéthylétain	— *1,22*	— *1,58*	— *1,67*		

Ces résultats montrent :

1° les composés non iodés ont leurs vagues aux potentiels les plus négatifs;

2° les produits diiodés ont leurs vagues entre — 0,8 et — 1,0 v;

3° dans les produits iodés, la vague au voisinage de — 0,8 v présente un potentiel d'autant plus négatif qu'il y a moins d'iode;

4° les polarogrammes du diiododiéthylétain VAN DER KERK et du 21-7-54 ne semblent pas présenter de grandes différences apparentes;

5° on ne peut pas prouver par cet examen la présence dans le diiododiéthylétain du 21-7-54 d'un ou plusieurs autres produits étudiés.

Cependant il est possible de mettre en évidence des différences entre les deux diiododiéthylétain, VAN DER KERK et du 21-7-54, en opérant dans des solutions plus concentrées dans lesquelles il n'y a plus proportionnalité directe entre la hauteur de la vague et la concentration mais une différence du potentiel de demi-palier. On observe que la vague à 0,88 v des solutions diluées passe à — 0,78 v et les vagues situées à — 1,0 — 1,30 — 1,36 v en solution diluée sont retrouvées avec des valeurs décalées à — 0,90 — 1,26 et — 1,32 v. Dans ces conditions il est observé que la vague à — 1,26 v est mieux définie dans le produit VAN DER KERK et d'autre part les rapports des hauteurs de vague à — 1,26 et — 1,32 v sont différents dans le produit VAN DER KERK et dans le produit préparé le 21-7-54.

Pour rechercher la présence de monoiodotriéthylétain dans le diiododiéthylétain du 21-7-54, il a été procédé à l'analyse polarographique d'un mélange contenant 10 % de monoiodotriéthylétain

et 90 % de diiododiéthylétain Van der Kerk. Cette addition a fait disparaître la vague à — 0,92 et en a fait apparaître à — 1,1 et — 1,26 v. Ce fait est important, car le polarogramme du mélange monoiodotriéthylétain et du diiododiéthylétain ne donne pas le polarogramme de l'ensemble des vagues de chaque produit. Il faut en conclure comme nous l'avons observé en polarographie directe

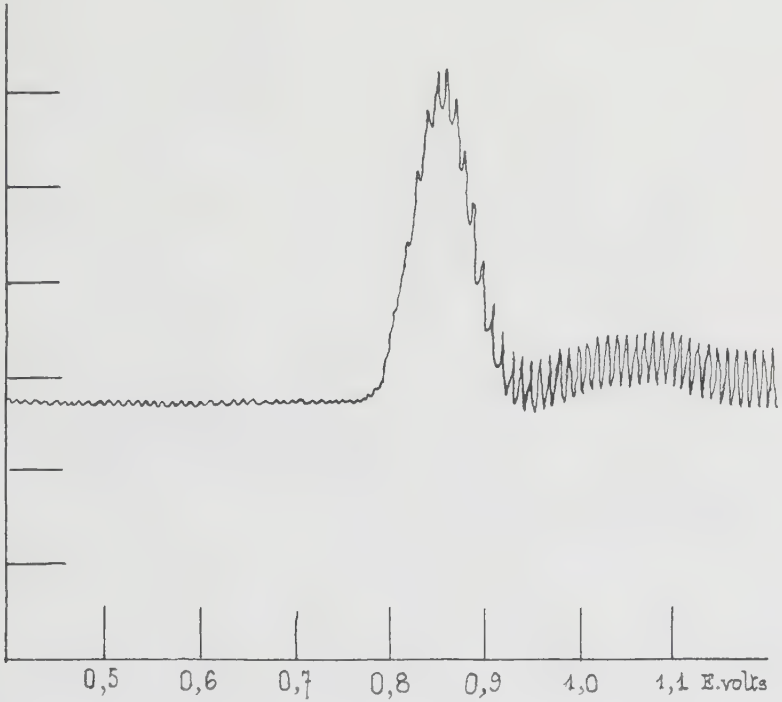


Fig. 31. — Polarogramme du diéthyloxydétain.
en présence d'esters éthyliques d'acides gras.
Concentration : 2 mg/100 ml.
Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

à des interactions entre monoiodo et diiododiéthylétain; on ne peut donc pas par ce procédé prouver la présence ou l'absence de monoiodotriéthylétain dans le diiododiéthylétain pour les faibles proportions.

Pinta a effectué une étude polarographique de quelques dérivés organiques de l'étain en milieu alcoolique et par la méthode de la dérivée qui offre un meilleur pouvoir de résolution des vagues. L'étude polarographique comparative du diiododiéthylétain et du diéthyloxydétain avec anode de mercure et électrolyte de base

constitué par l'alcool méthylique et le chlorure de lithium normal a donné les résultats suivants :

Diiododiéthylétain du 21-7-54 : — 0,76 v.

Diéthyloxydétain : — 0,86 v (fig. 31).

Mélange à parties égales du diiododiéthylétain et du diéthyloxydétain : — 0,81 v (fig. 32).

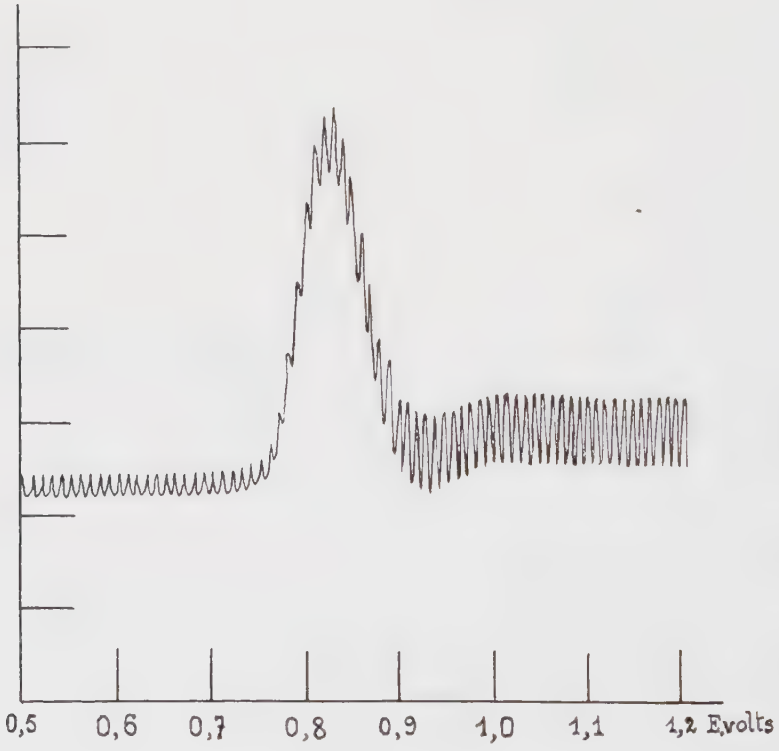


Fig. 32. — Polarogramme du mélange.

Diéthyloxydétain : 1 mg/100 ml.
Diiododiéthylétain : 2 mg/100 ml.

Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

Remarquons comme précédemment que dans ce mélange il n'existe qu'une vague.

Monoiodotriéthylétain : — 1,12 v (fig. 33).

Mélange à parties égales de diiododiéthylétain et monoiodotriéthylétain : — 0,63, — 0,90, — 1,12 v (fig. 34).

Ainsi la méthode polarographique permet de doser l'étain dans le diiodiéthylétain après destruction par le mélange sulfonitrique

et séparation convenable de l'étain, mais son intérêt réside surtout dans la possibilité d'effectuer le dosage des radicaux éthylétain auxquels est liée l'activité physiologique. Cette méthode a permis de reconnaître que la libération de l'iode du diiododiéthylétain

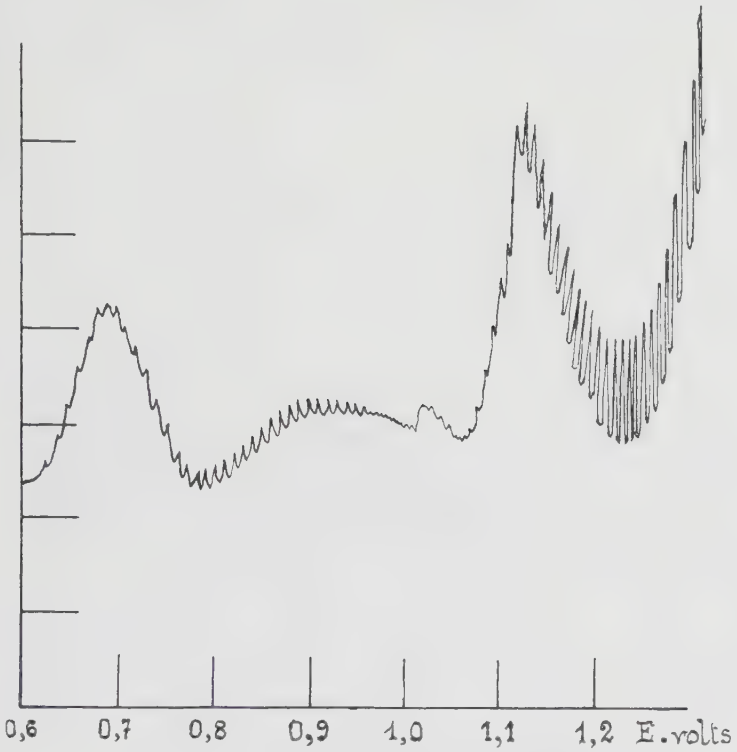


Fig. 33. — Polarogramme du monoiodotriéthylétain.
Concentration : 10 mg/100 ml.
Solution normale de chlorure de lithium N dans le méthanol.

n'entraînait pas de modification sensible de la hauteur de la vague, ce qui donne la possibilité d'un dosage du diiododiéthylétain primitif. Seule la méthode polarographique permet de contrôler en quelques instants la pureté, la stabilité et la dose de diiododiéthyléthain. L'utilisation de tous les autres procédés analytiques est laborieuse et donne peu de précision à ce point de vue.

Les produits organiques de l'étain obtenus dans les conditions que nous avons observées avec la première technique pour le diiodoéthylétain sont d'après les résultats analytiques des mélanges d'espèces chimiques, au surplus en remaniement constant comme le

montrent les examens chimiques et physiques. Les contrôles sont donc pratiquement inopérants et seuls les essais physiologiques permettent dans une certaine mesure de fixer la toxicité. Ce fait n'est pas spécial aux dérivés organiques de l'étain puisque la Pharmacopée française exige deux essais physiologiques pour la néoarsphénamine ou novarsenobenzène dont la composition chi-

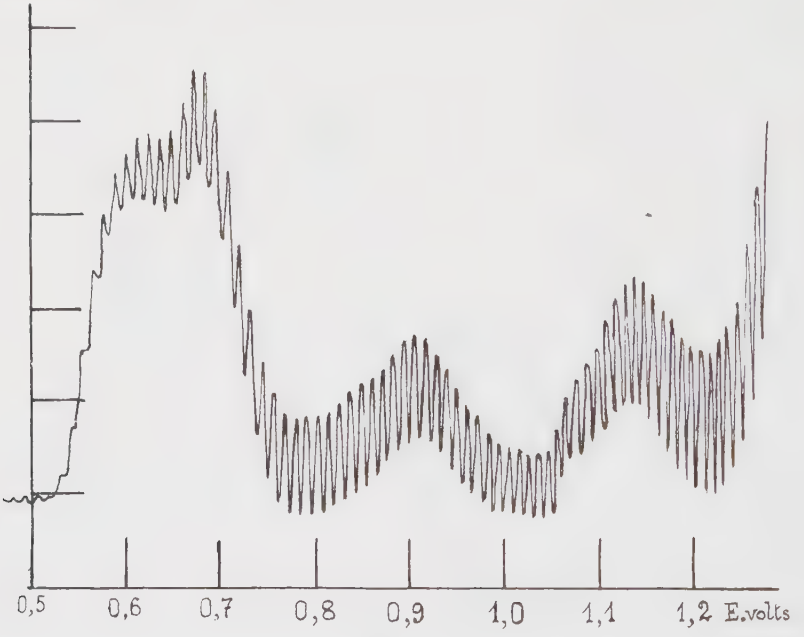


Fig. 34. — Polarogramme du mélange.

Diiododiéthylétain 5 mg/100 ml.
Monoiodotriéthylétain 5 mg/100 ml.

Solution normale de chlorure de lithium dans le méthanol.

mique est cependant assez bien définie. Ces considérations nous conduisent à reconnaître l'importance des essais physiologiques des dérivés de l'étain, en particulier, des dérivés organiques.

Mais il apparaît nécessaire de rechercher comment une technique de préparation apparemment bien définie peut conduire d'une fabrication à l'autre à des corps différents.

3) *Interprétation des résultats des fabrications de diiododiéthylétain.*

Les différentes phases de la technique méritent d'être étudiées en détail.

Au début de l'affusion de l'iode ce dernier ne disparaît lentement du liquide qu'en chauffant à 80°. Par la suite la combinaison du métalloïde se fait de plus en plus rapidement; la température a tendance alors à s'élever au-dessus de 100°, aussi un refroidissement approximatif par immersion du ballon dans l'eau froide doit-il être assuré pour éviter une réaction trop vive accompagnée de soubresauts lors des apports d'iode. A chaque addition d'iode se fait un départ d'iodure d'éthyle plus ou moins coloré en brun par de l'iode entraîné avant d'être engagé soit avec un groupement éthyle soit avec l'étain. Il existe donc un départ d'iode variable selon le mode d'introduction de l'iode et la température du milieu réactionnel. La température dépend de la vitesse de l'addition d'iode ainsi que de l'efficacité du refroidissement par l'eau. Comme la quantité d'iode pesée au début d'opération est celle théoriquement nécessaire pour transformer la quantité de tétraéthylétain mise en jeu, le passage intégral du tétraéthylétain à l'état de diiododiéthylétain ne peut pas être escompté. Il doit donc être envisagé qu'une partie du tétraéthylétain peut ne pas être transformée; il apparaît ainsi la certitude de la formation de produits moins iodés que le diiododiéthylétain attendu; par contre, il ne peut pas être exclu l'existence de dérivés de substitution plus poussée : triiodoéthylétain et tétraiodoétain. Il n'y a là rien de surprenant car il est de règle en chimie organique que dans les réactions de ce type : action d'une substance halogénée, ici, l'iode, sur une molécule complexe, dans le cas présent le tétraéthylétain, se forment plusieurs corps selon les conditions opératoires.

Pour écrire la suite des réactions possibles nous désignons le radical éthyle C_2H_5 par Et :

$$\begin{aligned} Et_4Sn + I_2 &\rightarrow Et_3SnI + EtI \\ Et_3SnI + I_2 &\rightarrow Et_2SnI_2 + EtI \\ Et_2SnI_2 + I_2 &\rightarrow EtSnI_3 + EtI \\ Et_3SnI + 3I_2 &\rightarrow SnI_4 + 3EtI \end{aligned}$$

Il s'agit donc d'un mélange dont les constituants sont dans des proportions qui varient selon les conditions et les vitesses relatives de ces réactions. Mais certains de ces corps peuvent réagir entre eux selon les réactions connues :

$$\begin{aligned} Et_4Sn + 2EtSnI_3 &\rightarrow 3Et_2SnI_2 \\ EtSnI_3 + Et_3SnI &\rightarrow 2Et_2SnI_2 \\ 2Et_3SnI + SnI_4 &\rightarrow 3Et_2SnI_2 \end{aligned}$$

Le diiododiéthylétain est ainsi le dérivé de la série le plus probable.

Quelles que soient les précautions prises pour opérer toujours dans les mêmes conditions, il ne faut pas espérer aboutir à des

résultats strictement identiques. C'est pour ces raisons que la réaction de l'iode sur le tétraéthylétain qui devrait conduire théoriquement au diiododiéthylétain puisque les quantités de tétraéthylétain mises en œuvre sont celles engendrant un poids déterminé du produit envisagé, est suivie d'une opération ayant pour but de séparer les produits secondaires formés. Une partie de ces produits est constituée par les « têtes » et par les « queues ». Selon nos observations ce mode opératoire conduit à 2 % de têtes et 30 % de queues.

La séparation du diiododiéthylétain est basée sur sa distillation. Si cette opération physique permet dans de nombreux cas d'isoler des espèces chimiques pures par suite de l'existence d'un point fixe de distillation, ici il n'en est pas de même; nous avons noté le 21-7-54 que le produit recueilli passe dans la zone 130-150° pour une pression d'environ 20 mm de mercure. L'élévation graduelle de la température sans chutes intermédiaires, indique qu'il ne s'agit pas là d'une conséquence possible d'une variation de la valeur du vide.

La distillation entre des limites aussi étendues suffit à faire prévoir que l'on ne se trouve pas en présence d'un produit de composition bien définie.

En principe, l'iodure de triéthylétain formé au cours de l'action de l'iode sur le tétraéthylétain se trouve dans les têtes puisque son point d'ébullition est de 106° pour une pression de mercure de 16 mm. Mais il existe au cours de la distillation d'un halogénure d'alcoylétain la possibilité d'échange de groupements, ainsi le diiododiéthylétain peut donner de l'iodure de triéthylétain et du triiodoéthylétain. Il en résulte que le produit de cœur peut être souillé de monoiodotriéthylétain. La distillation sous vide partiel réduit considérablement ce danger d'échange des groupements mais ne l'exclut pas entièrement.

De plus dans des fabrications de ce genre il est généralement obtenu des produits différents selon que l'on opère sur des quantités plus ou moins importantes de substance.

Nous avons eu la démonstration de ce fait dans une fabrication réalisée avec de petites quantités de matières premières.

Au lieu d'obtenir du tétraéthylétain il s'est formé essentiellement du monobromoéthylétain selon la réaction :

réaction 4 : $Cl_4Sn + 3C_2H_5MgBr \rightarrow BrSn(C_2H_5)_3 + 2Cl_2Mg + Br_2Mg$

A partir de ce dérivé deux réactions sont possibles :

réaction 5 : $BrSn(C_2H_5)_3 + 2I \rightarrow BrISn(C_2H_5)_2 + IC_2H_5$
réaction 6 : $BrSn(C_2H_5)_3 + 2I \rightarrow I_2Sn(C_2H_5)_2 + BrC_2H_5$

L'expérience nous a montré l'obtention dans un cas de monobromomonoiododiéthylétain. Ainsi selon les conditions expérimentales il peut être obtenu les corps des réactions 5 et 6 ou des mélanges en proportions variables.

Mais une autre possibilité est la formation de monoiodotriéthylétain :

réaction 7 : $Sn(C_2H_5)_4 + 2I \rightarrow ISn(C_2H_5)_3 + IC_2H_5$

A la suite de cette étude il est évident que la première technique de préparation du diiododiéthylétain ne peut pas donner l'assurance d'un produit pur alors que la technique Van der Kerk partant de l'oxyde de diéthylétain aboutit à un dérivé diéthylétain.

D) Application au dosage de l'étain dans les viscères.

Les anciens traités de toxicologie préconisent la destruction des matières organiques par le chlore naissant, puis la séparation de l'étain par l'hydrogène sulfuré en milieu chlorhydrique. Le précipité recueilli sur filtre est lavé, incinéré et pesé à l'état de bioxyde d'étain. En fait le précipité n'est pas constitué que par du bioxyde d'étain.

1) *Méthode de* Kohn-Abrest.

Kohn-Abrest [77] calcine les viscères (100 g) en présence de magnésie et de nitrate de magnésie. Les cendres blanches sont traitées par la potasse en fusion. Après refroidissement la masse est reprise par l'eau bouillante qui dissout le stannate de potassium. Après filtration ou évaporation le résidu est traité avec de l'acide nitrique. L'étain insolubilisé sous forme d'oxyde d'étain est lavé, séché et pesé. La vérification de la nature de l'oxyde est faite par réduction avec du zinc et de l'acide chlorhydrique étendu.

Si cette méthode convient pour le dosage de quantités importantes de sels minéraux d'étain, elle ne peut être utilisée pour doser quelques milligrammes d'étain par kilogramme de viscères.

2) *Méthode de* Bourcet-Misk.

Misk [78] broie les viscères (100 g) avec une solution de potasse, 50 ml à 30 % et sèche à l'étuve. Après incinération les opérations sont conduites comme dans la méthode Kohn-Abrest.

3) *Méthodes physiques.*

Nous avons donné la préférence aux méthodes physiques, polarographique et spectrographique utilisées concurremment sur le même produit de minéralisation.

L'échantillon de 20 g de viscères est minéralisé par la méthode nitro-sulfurique.

Pinta réalise le dosage par spectrographie d'arc selon la méthode des étalons internes.

La liqueur sulfurique diluée au 1/10 est additionnée successivement de 10 ml d'acide chlorhydrique concentré, de 15 ml d'une solution de chlorure d'aluminium à 2 p. 1.000, de 10 ml de solution à 10 % de 8-hydroxyquinoléine, puis goutte à goutte d'ammoniaque jusqu'à coloration verte (*p*H 1,8 à 1,9). Le *p*H de la solution est ensuite amené à 5,1 par addition de 50 ml d'acétate d'ammonium 2N. Pour rendre la précipitation de l'étain quantitative, il est ajouté 2 ml de thionalide à 0,1 % dans l'acide acétique. Le *p*H est ramené à 5,1 à l'aide d'ammoniaque. Après 12 heures, le précipité est recueilli, lavé, séché à 100°, calciné dans un creuset de quartz à 450°, puis pesé.

Ce précipité est divisé en deux portions destinées l'une à l'analyse spectrographique, l'autre à l'analyse polarographique. Le spectre est photographié sur plaque, les raies de l'étain et de l'étalon interne (bismuth) sont repérées au comparateur pour être ensuite mesurées au microphotomètre. Les courbes caractéristiques de ces raies (densités optiques en fonction de l'exposition) sont tracées graphiquement. La position relative de ces courbes est fonction de la concentration de l'élément dosé. Des échantillons synthétiques, dont la composition est analogue aux extraits analysés, et renfermant des doses croissantes d'étain, sont utilisés pour l'établissement des graphiques d'étalonnage.

Nous envisagerons successivement : l'appareillage, puis la technique opératoire.

a) *Appareillage.*

Source d'excitation : arc en courant continu de 8,5 amp. sous 60 v. Les électrodes sont en carbone de pureté suffisante; la substance analysée, additionnée d'un élément étalon interne, est introduite dans une petite cavité percée dans la cathode. L'arc est projeté sur un diaphragme qui sélectionne la région cathodique de l'image de l'arc; cette image est ensuite projetée sur le spectrographe avec interposition dans le faisceau, d'un secteur tournant à échelons.

Spectrographe : appareil Hilger « medium » à optique de quartz.

Plaque photographique : plaque Kodak B 20 pour l'analyse spectrale quantitative.

Comparateur de spectres : « Judd-Lewis » comparateur Hilger. Cet appareil permet de viser simultanément le spectre étudié, ainsi qu'un spectre de référence, où les raies recherchées ont été pointées. Les raies utiles sont ainsi facilement repérées.

Microphotomètre : à lecture directe Hilger. Cet appareil sert à la mesure des densités optiques des raies sur la plaque.

b) *Technique opératoire.*

Prise des spectres : l'extrait, après précipitation et calcination, contient les cations, normalement présents à l'état de traces dans les viscères : Fe, Cu, Mn... ainsi que l'étain; ces éléments se trouvent dans une base d'alumine, sensiblement la même dans tous les échantillons; c'est là une condition favorable à l'analyse spectrographique. 10 mg de l'extrait précipité sont mélangés avec 10 mg de poudre de carbone contenant un pour mille de bismuth, élément qui servira d'étalon interne dans le dosage. Une quantité d'environ 8 mg de ce mélange est introduite dans la cavité de la cathode; l'arc est ensuite allumé et le temps d'exposition dure jusqu'à consommation complète de la poudre introduite (2 mn 15 à 2 mn 30). Toutes les conditions spectrales sont rigoureusement surveillées et doivent être aussi reproductibles que possible pour chaque échantillon.

Une variation de l'exposition, le long de la fente du spectrographe, est obtenue à l'aide d'un secteur à échelons qui réduit l'exposition successivement à 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64. La variation du noircissement qui en résulte permet la mesure de la caractéristique de chaque raie étudiée.

Développement de la plaque : les conditions de développement sont contrôlées pour obtenir une reproductibilité suffisante d'une plaque à l'autre.

Repérage des raies : les raies utilisées sont :

Sn raie 2.840 Å
Bi raie 2.898 Å (étalon interne).

Ces raies sont repérées au comparateur.

Mesures des densités optiques. Tracé des caractéristiques : la densité optique d'une raie est définie par le logarithme du rapport des flux lumineux traversant la plaque, puis la raie :

$$\log I_0/I$$

les flux I^o et I sont évalués au microphotomètre par mesure photocellulaire. L'exposition ayant été rendue variable le long de la fente du spectrographe, le noircissement d'une raie se présente échelonné, le premier échelon correspondant à l'exposition entière, le dernier échelon, au 1/64 de l'exposition. La densité optique est mesurée pour chaque échelon; on a alors la courbe caractéristique : densité optique en fonction de l'exposition.

Le schéma (fig. 35) représente les caractéristiques des raies de l'étain et du bismuth, déterminées dans un spectre. La position relative de ces courbes est fonction de la concentration de l'étain : on mesure la séparation AB de ces deux courbes à la densité optique 0,4 située dans la région rectiligne des courbes; c'est dans cette région que l'on a le maximum de précision.

Etalonnage : le graphique d'étalonnage est une courbe qui traduit la séparation AB des caractéristiques Sn — Bi en fonction du logarithme de la concentration de Sn dans l'échantillon spectrographié. Cet étalonnage est obtenu à partir de quelques échantillons synthétiques, titrant des concentrations croissantes en SnO_2 dans une base d'alumine contenant un peu d'oxyde de fer. La courbe d'étalonnage est représentée graphiquement (fig. 36) : en ordonnée la séparation AB, en abscisse le logarithme de la concentration de SnO_2.

Le résultat final est calculé en mg d'étain par kg de viscères.

c) *Discussion et critique de la méthode.*

Les teneurs trouvées en étain sont de l'ordre de 1 à 20 millionièmes. En partant de 20 g d'échantillon initial, on dispose d'une quantité absolue d'étain variant de 0,02 à 0,4 mg; c'est en fait une fraction de cette quantité qui est utilisée, puisqu'une partie de l'extrait sert au dosage polarographique. L'analyse spectrographique se prête particulièrement à ces microdosages. Ces concentrations sont dans un domaine de sensibilité facilement réalisable. Dans l'extrait spectrographié qui contient les cations lourds dans une base d'alumine, on obtient dans le spectre d'arc une raie caractéristique et mesurable pour une dose d'étain de 30 parties par million (30 p. p. m.); or dans les analyses effectuées, un échantillon initial de 20 g donnait un extrait de 40 à 60 mg, titrant en étain entre 500 et 5.000 p. p. m. (valeurs moyennes); on se trouve donc très au-dessus de la limite de sensibilité; il faut encore souligner que les traces d'étain provenant des réactifs et qui peuvent atteindre quelques p. p. m. (valeurs déterminées expérimentalement), sont négligeables devant les quantités d'étain trouvées. Notons enfin que les fortes doses d'étain parfois trouvées, restent cependant mesu-

rables, grâce à la variation réalisée dans l'exposition photographique.

Quant aux erreurs de dosage, il est difficile de les évaluer de

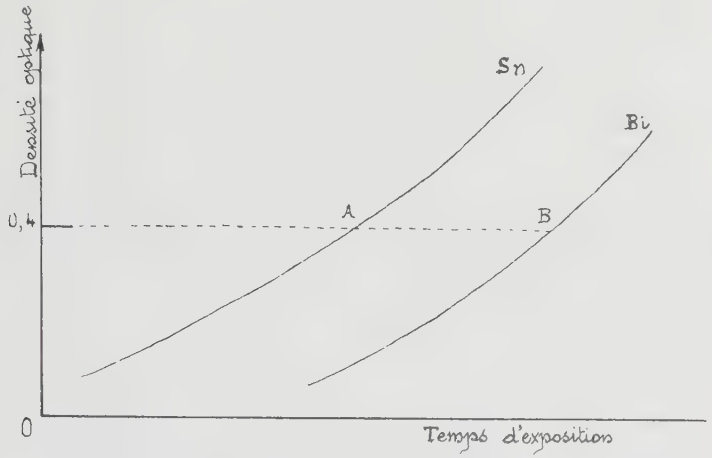


FIG. 35. — Courbes caractéristiques de l'étain et du bismuth.

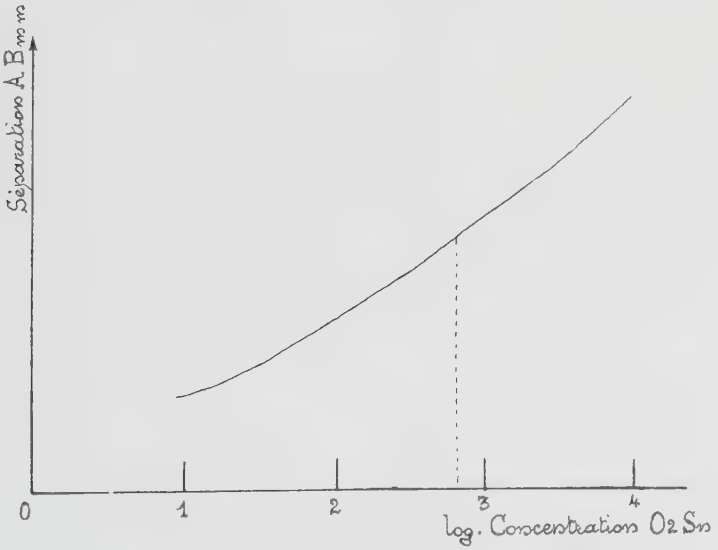


FIG. 36. — Courbe d'étalonnage qui traduit la séparation AB des caractéristiques Sn-Bi.

façon précise : nous pouvons les situer entre ± 15 %; elles sont pratiquement indépendantes de la concentration d'étain.

Les diverses sources d'erreurs sont les suivantes :

— erreur provenant du traitement chimique préalable;

— erreur de l'analyse spectrographique;

— erreur dans les mesures de densités optiques et le tracé des courbes;

— erreur dans l'étalonnage.

L'erreur due au traitement chimique ne doit pas dépasser 3 % : si l'on effectue une seconde précipitation sur le filtrat initial, on ne retrouve que des traces d'étain inférieures à 3 % de la teneur initiale, l'analyse spectrographique peut amener une cause d'erreur plus grande. Il est difficile de réaliser des conditions d'excitation rigoureusement reproductibles; l'emploi d'un étalon interne (bismuth, dans le cas présent) permet de compenser l'instabilité et la non-reproductibilité de la source, ainsi que l'hétérogénéité éventuelle de l'émulsion photographique. On réduit ainsi l'erreur spectrographique à une valeur inférieure à ± 7 %.

Quant aux erreurs de mesures et de graphiques, il est facile de les réduire à moins de 3 %.

Il reste enfin l'erreur d'étalonnage : celui-ci est fait à partir d'échantillons de haute pureté; leur examen spectral a été effectué quatre fois, et les courbes qui en résultaient étaient reproductibles à mieux que 4 %; l'étalonnage moyen adopté peut être considéré comme valable à ± 2 % près.

Ainsi, dans les conditions les moins favorables, l'erreur de dosage peut atteindre 15 à 16 %; toutefois, lorsque plusieurs dosages étaient effectués sur le même échantillon d'extrait, les écarts dans les résultats n'ont jamais dépassé 8 %. D'une façon générale, on ne peut exiger de la micro-analyse une précision aussi grande que dans l'analyse classique.

CHAPITRE IV

USAGES INDUSTRIELS

Les usages industriels (*) de l'étain et de ses dérivés sont très divers. L'emploi qui utilise le plus d'étain est la fabrication du fer-blanc pour l'industrie de la conserve. Une quantité deux fois moindre est transformée en soudures coulées et filées. Puis viennent les fabrications des métaux antifrictions et des bronzes. L'industrie chimique, celle des objets manufacturés, l'imprimerie, utilisent chacune vingt fois moins d'étain que l'industrie du fer-blanc. Parmi les divers usages citons : feuilles minces, poteries d'étain, tubes souples, tuyaux, cloches, fusibles. Réduit en feuilles très minces, l'étain constitue depuis longtemps le « papier d'argent » utilisé pour envelopper un très grand nombre de substances alimentaires qu'il préserve de l'air et de l'humidité. Les feuilles d'étain épaisses sont utilisées pour envelopper les fromages de Roquefort quand l'affinage est jugé suffisant. L'absence d'air arrête le développement du penicillium et à la fin de la maturation, les feuilles d'étain malléables sont facilement enlevées; elles n'ont subi aucune corrosion et n'ont communiqué au fromage ni goût, ni couleur. Leur récupération se fait par fusion en lingots soumis à un nouveau laminage. Les industries alimentaires utilisent l'étain extra pur comme revêtement de métaux résistants, en raison de son absence de toxicité et de sa résistance à la corrosion dans les boîtes de conserves, bidons à lait, moulins à légumes, passoires, moules, tuyaux, etc. Les *revêtements d'étain* peuvent être obtenus facilement par immersion dans le métal en fusion, qui laisse sur l'objet une couche mince uniforme brillante

(*) Nous remercions M. Joel Darcey Directeur du Centre d'Information de l'Étain pour la documentation fournie.

et qualité primordiale : adhérente. La couche d'étain ainsi réalisée sur le fer blanc est le plus souvent inférieure à 2,5 μ d'épaisseur. Mais aujourd'hui les 3/4 de la production de fer blanc proviennent d'un dépôt électrolytique, à partir de bains au stannate de sodium ou au sulfate stanneux. Ce procédé est adapté à la production continue par laminage à froid. Il est ainsi réalisé des dépôts très minces, contrôlables et donc économiques.

Les revêtements d'étain ont été réalisés depuis longtemps pour faciliter les soudures de pièces métalliques. Mais ce sont surtout les industries électrique et électronique exigeant l'absence de risques de corrosion de surfaces soudables sans flux, qui font appel à l'irremplaçable étamage. Les dépôts d'étain ou d'étain-plomb, d'une épaisseur de 7 à 8 μ résistent au stockage et permettent une excellente soudabilité. Pour le laiton, la couche d'étain doit avoir une épaisseur suffisante pour empêcher la diffusion du zinc vers la surface, ce métal donnant à l'humidité une pellicule réfractaire. Pour éviter cette diffusion, il suffit de réaliser un dépôt préalable par électrolyse, de nickel ou de cuivre. Les *dépôts électrolytiques d'alliages d'étain* sont à la fois résistants à la corrosion et favorables à la soudure. L'alliage *étain-cuivre* en couche d'un micron résiste 1.500 h à l'essai au brouillard salin marin. L'alliage *étain-nickel*, également très résistant, a l'avantage d'être plus résistant à l'élévation de température, jusqu'à 500°. Ces alliages, qui ne prennent pas les traces de doigts, sont utilisés pour les contacts électriques, relais, guides d'ondes, boîtiers, plats, instruments de dessin, poids de précision, pièces de montres. L'alliage *étain-zinc* est utilisé comme revêtement des boulons et écrous en acier, employés dans les constructions en aluminium pour éviter la corrosion galvanique de ce métal au contact de l'acier. L'alliage *étain-cadmium* protège l'acier contre l'agressivité de l'atmosphère marine. Les dépôts de bronze représentent une excellente sous-couche pour le chromage.

Les *soudures* à l'étain qui se font à basse température, sont préférées dans les industries électriques, radio télévision, calculateurs radars. Leur plus grande importance se place dans l'industrie des conserves.

En électronique est utilisée la soudure d'étain à 40 % de Plomb qui est proche de l'eutectique, dont le point de fusion n'est que de 183°. La soudure à 30 % d'étain, qui offre un grand intervalle pâteux se prêtant à un façonnage, est employée en plomberie. Les *alliages étain-cuivre* sont très anciennement connus. Leur emploi est lié à leur résistance à la corrosion et à leurs propriétés mécaniques. Les alliages ternaires cuivre-étain-zinc, sont les bronzes à canon. Les alliages à haute teneur en étain servent à faire les cloches et les cymbales. Les autres bronzes renferment rarement plus de

12 % d'étain. Les alliages renfermant quelques pour cent d'étain sont utilisés dans l'industrie de la robinetterie. Les alliages à 5-8 % d'étain sont résistants à la fatigue et servent pour les ressorts. Les bronzes de 10 à 18 % d'étain résistent à l'abrasion et à l'usure; ils constituent certains paliers. Les bronzes sont employés en architecture et pour la décoration.

Les *alliages antifrictions* des coussinets sont constitués par de l'étain additionné de proportions variables d'antimoine 7 %, de cuivre 3 %. Les hautes teneurs en étain, qui est facilement mouillé, favorisent la présence d'un film d'huile lubrifiante et par conséquent évitent les détériorations prématurées par grippage.

Les alliages *étain-plomb* des poteries d'étain anciennes, font place aux alliages de l'étain avec le *cuivre* ou *l'antimoine* qui donnent des poteries conservant leur éclat. Les alliages étain, plomb, bismuth, cadmium très fusibles jusqu'à 70° servent comme bouchons de sécurité dans les chaudières. Les alliages étain-bismuth qui se dilatent à la solidification, font des moulages de précision.

Les *amalgames* appelés communément plombages en stomalogie, résultent de l'action du mercure sur le composé Ag_3Sn, renfermant 26 % d'étain.

Les composés chimiques de l'étain, tant minéraux qu'organiques, sont l'objet d'utilisations diverses. L'industrie de l'émail utilise l'oxyde stannique comme opacifiant. Les sels d'étain, sulfate chlorure stanneux, stannates de sodium et de potassium, sont demandés pour les opérations d'électrolyse. Le chlorure stanneux est utilisé pour la préparation des glaces pour l'argenture.

Les *dérivés organiques de l'étain* sont utilisés depuis 1932 par Cabe et Mead [79] comme stabilisants des huiles chlorées synthétiques pour transformateurs. En évitant la décomposition, ils permettent la conservation des propriétés diélectriques. Mais c'est l'industrie des matières plastiques qui consomme la plus grande partie des composés organiques de l'étain. En 1940 Yngve [80] signale l'utilisation du dilaurate de dibutylétain comme stabilisant des matières plastiques au chlorure de polyvinyle. En effet les sels de dibutylétain empêchent l'accumulation de l'acide chlorhydrique, qui est un produit de décomposition autocatalytique, faisant perdre la transparence et apparaître une couleur jaune.

Quattlebaum et Noffsinger [81] découvrent que le maléate de dibutylétain est encore plus efficace. Dans certains cas, le dithioglycollate de dibutylétain est préféré. Bien que les sels de dibutylétain aux concentrations utilisées dans les matières plastiques ne puissent être dangereux pour la conservation d'aliments ou boissons, il a été proposé des sels moins toxiques, comme les dioctylétain. Les propriétés stabilisantes des sels organiques de l'étain, en

particulier des sels de dibutylétain, sont utilisées aussi pour les caoutchoucs chlorés qui servent de peinture dans les lieux humides ou les objets séjournant dans l'eau. Gay [82]. Les peintures aux caoutchoucs chlorés se décomposent sous l'action de la lumière solaire et l'acide chlorhydrique libéré peut attaquer le support. L'addition de dilaurate de dibutylétain à la concentration de 0,1 % arrête ou retarde cette décomposition. Mack, Heights, Parker [83] stabilisent les résines halogénées par les polymères organostanniques. En particulier ils indiquent l'emploi [84] des composés sulfonamides de formule générale $RxSn\ (R'NO_2SR'')_y$ dans laquelle R,R',R'' sont des radicaux alcoyle ou aryle et $x + y = 4$ ainsi le sulfonamide dibenzène dibutylétain $(C_4H_9)_2Sn(HNO_2S\ C_6H_5)_2$.

Johnson [85] utilise les alcoylstannanes pour stabiliser les esters chlorés d'acides gras.

Le dilaurate de dibutylétain est utilisé comme anthelminthique dans les élevages de poulets et de dindons.

Parmi les composés organiques de l'étain, les dérivés trialcoylés et triarylés présentent des propriétés biocides très marquées. Ce fait est d'un grand intérêt pour lutter contre les organismes inférieurs, dans la mesure où l'application n'offre pas de risques de contact avec les animaux ou l'homme. L'avantage de ces dérivés comme fongicides, par exemple, réside dans le fait que les produits de dégradation sont peu ou pas toxiques. Du point de vue de l'hygiéniste, les dérivés organiques de l'étain sont préférables à ceux du mercure.

Les applications intéressent la protection des bois, pâtes à papier, des peintures, textiles. Les bois imprégnés ne sont pas colorés, ne présentent pas d'odeur, ne sont pas plus combustibles et peuvent être peints sans difficulté. Les bois de charpente sont protégés contre les champignons et les animaux marins par les organostanniques Britton [86]. Les peintures émulsionnées qui peuvent se couvrir de moisissures sous l'action des atmosphères chaudes et humides, ne présentent plus cet inconvénient après addition d'un demi pour cent d'oxyde de tri-n-butylétain $(C_4H_9)_3SnO_2$ sel incolore et peu odorant à cette concentration. Zedler (R. J.) [87] a exposé les avantages de l'oxyde d'étain tributyle (T.B.T.O.) dans le traitement des eaux, la préservation du bois, les peintures antifouling des carènes de bateaux, et comme antiseptique dans les produits ménagers, les filtres d'air conditionné.

La recherche de dérivés organiques de l'étain peu toxiques pour les plantes et suffisamment fongicides est en cours. Déjà des résultats sont obtenus avec l'acétate de triphénylétain pour le traitement des maladies des feuilles de la betterave (Cercospora beticola), du céleri rave (Septoria apii), du mildiou de la pomme de terre (Phy-

tophthora infestans). Dormal S. et Nangniot P. [88] ont recherché la persistance des résidus d'acétate de triphénylétain sur les céleris frais et stérilisés. En l'absence de précipitations, la durée moyenne nécessaire à la disparition de 50 % (Rl_{50}) des résidus, s'est révélée être de sept jours. Les opérations de stérilisation entraînent une élimination de 92 à 98 % des résidus d'étain sur les collets. Il n'a pas été décelé de résidu d'étain dans les jus baignant les légumes stérilisés. Un délai de six semaines entre le dernier traitement et la récolte suffit pour faire disparaître la quasi totalité des résidus d'étain organique sur des céleris même par temps sec.

Blum et Bower [89] ont étudié les propriétés insecticides de l'hydroxyde de triéthylétain, mais pour l'instant il n'y a pas eu d'application pratique.

L'emploi des dérivés organiques de l'étain comme antidétonants des mélanges pour moteurs à explosions est recommandable, car les produits de décomposition, contrairement à ceux du plomb, ne sont pas toxiques.

RÉSUMÉ

De cette première partie, nous ne retiendrons que les difficultés d'obtention de certains organostanniques, à l'état de pureté, et la nécessité de mettre en œuvre pour l'analyse de ces composés plusieurs méthodes, dont les méthodes physiques. La première technique décrite pour l'obtention du diiododiéthylétain, nous montre que selon les circonstances il se forme partiellement à la place du tétraéthylétain attendu, le monobromoéthylétain qui, sous l'action de l'iode peut conduire au diiododiéthylétain, mais aussi au monobromomonoiododiéthylétain. La rectification par la chaleur employée pour séparer le diiododiéthyltain ne donne pas le résultat escompté, en particulier pour l'élimination du monoiodotriéthylétain qui se forme toujours lors de l'action de l'iode sur le tétraéthylétain et aussi au cours de la distillation par suite de l'échange des groupes éthyles. Nous verrons l'importance de la formation de monoiodotriéthylétain dans l'étude des propriétés physiologiques des dérivés organiques de l'étain. La deuxième technique utilisée par Van der Kerk pour fabriquer le diiododiéthylétain, conduit bien à ce dérivé dont nous avons étudié les propriétés chimiques et physiques dans la mesure où il est stable.

Le caractère d'instabilité du diiododiéthylétain rend son analyse délicate. Cette analyse nécessite, nous l'avons signalé, outre la mise en œuvre des techniques habituelles de dosage des éléments, un contrôle par les méthodes physiques des spectres de diffraction des rayons X, des spectres UV, spectres IF et polarographie.

En effet la composition centésimale d'un mélange équimoléculaire de monoiodotriéthylétain et triiodoéthylétain simulant celle d'un diiododiéthylétain l'analyse quantitative courante est mise en défaut. Or, nous avons vu que les deux premiers composés se forment au cours de l'action de l'iode sur le tétraéthylétain. Il en résulte que seules les méthodes physiques permettent de vérifier la pureté du diiododiéthylétain. Nous avons montré l'intérêt de la méthode polarographique directe et dérivée, pour identifier et doser le diiododiéthylétain, même en présence d'esters éthyliques d'acides gras. La méthode polarographique nous a permis concurremment, avec la méthode spectrographique, de doser l'étain dans les viscères avec une précision et une spécificité que ne possèdaient pas les méthodes gravimétriques utilisées autrefois.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE L'ACTION TOXIQUE DE L'ÉTAIN ET DE SES DÉRIVÉS SUR LES ORGANISMES

Nous envisagerons l'action toxique des dérivés de l'étain dans l'échelle des êtres vivants, des microbes jusqu'à l'homme.

CHAPITRE PREMIER

TOXICITÉ POUR LES ORGANISMES INFÉRIEURS

En se basant sur la constatation que les étameurs de la Beauce ne présentaient pas de staphylococcies et sur quelques expériences in vitro et in vivo, FROUIN [90] propose en 1917 l'étain colloïdal sous le nom de Stannion contre la furonculose.

I. — ACTION MICROBICIDE.

1) Dérivés minéraux de l'étain.

a) *In vitro.*

Selon FROUIN l'addition de protochlorure, d'oxyde ou d'étain au bouillon nutritif diminue l'abondance de la culture faite en anaérobiose. Dans les bouillons additionnés de 1 % de lactose,

maltose, glucose ou lévulose on n'observe que peu de différences dans le développement microbien en milieux anaérobie et aérobie mais la virulence du microbe est considérablement diminuée.

b) In vivo.

L'expérience porte sur trois lapins inoculés dans le péritoine avec 3 ml d'une culture sur gélose inclinée, émulsionnée dans 10 ml d'eau salée à 9 %. Douze heures après l'inoculation les animaux reçoivent par injection intraveineuse de l'oxyde ou du protochlorure d'étain à 5 % dissous dans l'acide tartrique. Le lapin témoin mourant au 2e jour, ceux qui ont subi le traitement ont une mort retardée de 4, 7 et 8 jours. Depuis cette expérience limitée, il est admis que l'étain possède une action toxique pour les staphylocoques. Cependant cette opinion n'a jamais pu être solidement et définitivement établie par les observations cliniques ou les recherches expérimentales : Kolmer, Brown, Harkins [91]. Il en est de même pour l'emploi de l'étain dans le traitement de la fièvre typhoïde : Reitler et Marbergk [92] ou dans le traitement des tumeurs : Collier [93].

Toscano Rico [94] a conclu de ses expériences que l'action de l'étain, du protoxyde d'étain et du bisulfure d'étain, in vitro sur le staphylocoque est extrêmement douteuse. Dans une série d'expériences chaque essai consiste à placer 1 goutte de suspension du métal ou de l'un de ses sels dans l'agar-agar sur le fond d'une boîte de Pétri. Le disque ainsi formé est, après coagulation, recouvert de 10 ml de gélose nutritive et la boîte laissée 72 heures à l'obscurité. La boîte, ensemencée avec une émulsion de staphylocoques dorés est observée après 24 heures d'étuve à 38°. Le développement est toujours parfaitement uniforme sur toute la surface de la gélose, il n'est jamais trouvé de zone stérile autour du disque central.

Dans une autre série de boîtes de Pétri, une moitié du fond de la boîte est recouverte de gélose nutritive simple, l'autre moitié par de la gélose contenant en suspension l'un des dérivés de l'étain. Les boîtes ensemencées 7 jours après montrent un développement analogue de colonies de staphylocoques sur les deux moitiés de la gélose.

D'autres expériences faites en anaérobiose n'ont pas révélé d'action de l'étain ou de ses sels sur les staphylocoques. Avec l'apparition des dérivés organiques de l'étain, la question s'est à nouveau posée après la malheureuse introduction du diiododiéthylétain en thérapeutique humaine.

2) **Dérivés organiques de l'étain.**

Expérimentation in vitro.

Nous avons recherché si le diiododiéthylétain, le monoiodotriéthylétain possèdent un pouvoir inhibiteur vis-à-vis de staphylocoques prélevés dans des furoncles. Ces essais ont été réalisés au moyen de la méthode utilisée journellement dans tous les laboratoires d'analyses médicales pour fixer la sensibilité des microbes aux antibiotiques. Le principe de cette méthode est le suivant :

Un milieu de culture à base de gélose coulé dans une boîte de Pétri est ensemencé en surface d'une façon uniforme au moyen d'une dilution de staphylocoques. Des disques d'un papier spécial de couleurs différentes, imprégnés avec des solutions de divers antibiotiques, de diiododiéthylétain, de monoiodotriéthylétain, sont disposés à égale distance sur la gélose. La diffusion à partir du disque de papier détermine dans la gélose des concentrations décroissantes d'antibiotiques et des sels organiques d'étain. Après culture à l'étuve à 37°, chaque disque imprégné d'une substance active est entouré d'une zone circulaire où le germe ne pousse pas. Le diamètre de cette zone d'inhibition permet d'apprécier la sensibilité du germe vis-à-vis de l'antibiotique considéré. Le mode opératoire est le suivant :

Nous prélevons du pus de furoncles chez dix sujets et nous procédons à l'isolement puis à la culture des staphylocoques en cause. Ces germes testés selon le principe ci-dessus nous ont donné les résultats qui suivent pour six d'entre eux :

Dans aucun des essais le diiododiéthylétain ou le monoiodotriéthylétain n'ont le moindre effet inhibiteur sur les staphylocoques alors que les antibiotiques possèdent des activités variables selon la nature du germe. Nous présentons la photographie de l'un de ces essais (fig. 37).

Ces expériences tendent à démontrer que le diiododiéthylétain et le monoiodotriéthylétain n'ont aucun pouvoir d'inhibition sur les staphylocoques de furoncles alors qu'un ou plusieurs antibiotiques sont actifs. Ce manque d'activité des dérivés organiques de l'étain ne peut être attribué au défaut de diffusion, car la solubilité dans les milieux aqueux permet de faire des dosages par la méthode polarographique et des essais de toxicité sur les animaux. Cependant des auteurs américains Hudson, Sanger, Sproul [95] utilisent des dérivés organiques de l'étain, tel l'oxyde de tributylétain à 0,15 pour mille dans des formules de produits destinés à lutter contre la présence du staphylocoque doré dans les salles d'hôpitaux.

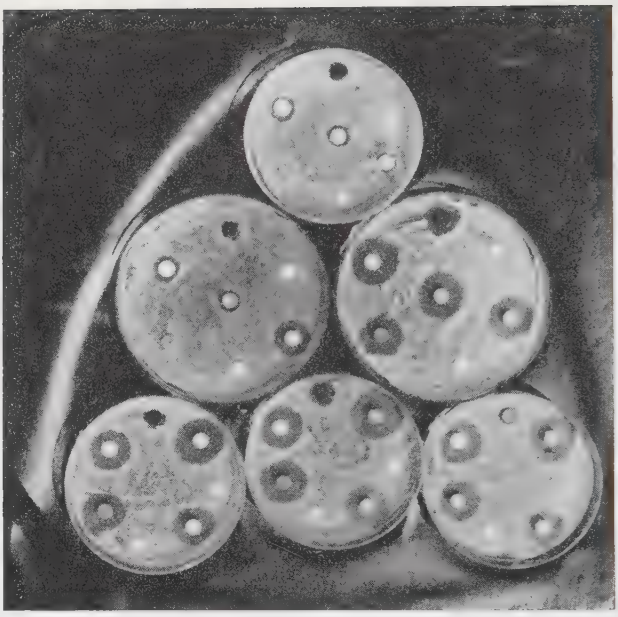


FIG. 37. — Essais de sensibilité de six staphylocoques à divers antibiotiques au diiododiéthylétain et au « Stalinon à la vitamine F ».

Pour les 3 boîtes de Pétri supérieures:

Pénicilline.....	disposée	à midi
Streptomycine	—	10 h
Terramycine.....	—	8 h
Chloramphenicol.....	—	5 h
Auréomycine	—	au centre
Diiododiéthylétain ...	—	6 h
Stalinon	—	2 h

Pour les 3 boîtes de Pétri inférieures :

Pénicilline.....	disposée	à midi
Streptomycine	—	10 h
Terramycine.....	—	8 h
Diiododiéthylétain ...	—	6 h
Chloramphenicol	—	5 h
Stalinon	—	3 h
Auréomycine	—	2 h

II. — ACTION FONGICIDE

1) Dérivés minéraux.

Les sels d'étain ont été donnés par TAUFFIER [96] comme conservateurs des pièces anatomiques mais au contraire des sels de cuivre et de mercure n'ont pas de valeur pratique en tant que fongicides.

Les expériences de LUIJTEN et VAN DER KERK [97] ont montré

que si les dérivés stanneux et stanniques ne sont pas toxiques pour les êtres vivants, les dérivés organiques le sont à des degrés divers.

2) Dérivés organiques de l'étain.

Le plus grand nombre des dérivés organiques de l'étain connus appartiennent aux quatre types généraux :

type 1 ..... R_4Sn
type 2 ..... R_3SnX
type 3 ..... R_2SnX_2
type 4 ..... $RSnX_3$

Dans ces formules R représente un radical organique lié à l'étain par le carbone. Luijten et Van der Kerk ont étudié les propriétés fongicides de quelques 90 dérivés organiques de l'étain. La toxicité des dérivés de l'étain a été déterminée sur quatre espèces de champignons par la méthode suivante [98] : le test consiste à ensemencer un milieu contenant une quantité connue de la substance avec des spores de champignons et à observer la culture après deux jours à la température de 24°. Il est ainsi déterminé la quantité minimum de substance qui inhibe la culture.

Les quatre espèces cultivées sont : Botrytis allii; Penicillium italicum, Aspergillus niger, Rhizopus nigricans.

Ces essais montrent que le chlorure stanneux et le chlorure stannique n'ont pas de propriétés fongicides, alors que les dérivés éthylés de l'étain possèdent une action croissante du dérivé monoéthylé au dérivé diéthylé, puis au tétraéthylé et enfin au triéthylé. Les auteurs font remarquer que le dérivé triéthylé est beaucoup plus actif que les autres. L'étude de différents halogènes dans la série triéthylée révèle que l'halogène n'entraîne pas de grande différence de l'activité, pas plus d'ailleurs que le remplacement des halogènes par différents acides. Ce fait permet de supposer que la toxicité est due au triéthylétain ou peut-être à l'hydroxyde de triéthylétain (Krause). Luijten et Van der Kerk ont étudié l'influence de la variation du groupe R sur les propriétés antifongiques des composés de formule générale $R_3SnO\ CO\ CH_3$. Ils ont trouvé que l'activité maximum correspondait aux composés tripropyle et tributyle; l'acétate de triphénylétain possède le même ordre de grandeur d'activité que l'acétate de triéthylétain. La comparaison avec le bromure et l'acétate de phénylmercure montre la même activité qu'avec les acétates de tripropyle et tributylétain. Elsea et Paynter [99] ont trouvé une toxicité modérée pour le rat de l'oxyde de bis tri-n-butylétain.

Luijten et Van der Kerk ont étudié l'activité fongicide des

dérivés asymétriques de formule générale $R_2R'SnX$, R étant un éthyle et R' variant de l'éthyle au n-dodecyle. Il apparaît que l'activité fongicide ne croît pas beaucoup, mais elle passe par un maximum pour le dérivé diéthylétain n-octyle.

Il est remarquable que dans la série des dérivés symétriques acétate de tri-n-alcoylétain le maximum de toxicité apparaît pour les dérivés n-éthyle et n-butyle, le dérivé tri-n-octyle étant bien moins actif. Il ressort de ces constatations que le nombre total d'atomes de carbone présents dans les trois groupes alcoyles est le facteur déterminant sur le pouvoir fongicide des dérivés trialcoylétains. Ceci a été vérifié en testant des acétates de trialcoylétains asymétriques; les auteurs concluent que pour les acétates de tri-n-alcoylétain le maximum d'activité fongique est lié à un nombre total de 9,12 atomes de carbone dans les groupes alcoyles.

L'activité antifongique des dérivés mixtes aliphatiques, aromatiques, montre un même ordre de grandeur pour l'acétate de diéthylphénylétain et l'acétate de triéthylétain, de même pour l'acétate d'éthyldiphénylétain et l'acétate de triphénylétain.

Par ailleurs le remplacement d'un groupe phényle dans l'acétate de diéthylphénylétain par un groupe chlorophényle fournit un dérivé beaucoup plus actif; par contre, la substitution des trois groupes phényles dans l'acétate de triphénylétain par des groupes p-chlorophényles, donne un dérivé acétate de tri-p -chlorophénylétain d'activité considérablement diminuée.

L'activité fongique des dérivés qui ont quatre atomes de carbone directement attachés à l'étain est moins élevée tel le triéthylphénylétain. Les dérivés cyanés trialcoylés de l'étain ont un fort pouvoir fongicide, en particulier le dérivé butyle.

Le champ d'application le plus important des fongicides se trouve en agriculture, mais l'extension dans ce domaine dépend de la possibilité de réduire la toxicité pour les plantes tout en conservant une forte activité fongicide. Ainsi l'acétate de diéthylétain dont l'action fongicide est un peu moindre que celle de l'acétate de triéthylétain est notablement moins toxique pour les plantes; de même, l'acétate de triéthylétain est beaucoup plus toxique pour les souris que l'acétate de diéthylphénylétain. En agriculture les fongicides sont utilisés pour la conservation des graines, pour le traitement des cultures. Des emplois sont possibles parce que la phytotoxicité et le pouvoir fongicide ne varient pas toujours parallèlement. L'utilisation des dérivés organiques de l'étain est indiquée, car outre que certains dérivés peuvent posséder un très fort pouvoir fongicide et une phytotoxicité inférieure à celle des organo-mercuriels employés pour la conservation des graines, les produits de dégradation des organo-mercuriels

sont très toxiques, alors que ceux de l'étain n'offrent pas de danger. Les recherches ont montré que la phytotoxicité pouvait être considérablement réduite en utilisant certains dérivés. Nous avons vu qu'une activité fongicide exceptionnelle caractérisait certains dérivés organiques de l'étain répondant à la formule générale :

R_1, R_2, R_3SnX dans laquelle R est un radical organique lié par l'un de ses carbones à l'atome d'étain et dans laquelle X est un radical organique ou minéral non lié à l'étain par les carbones. La nature des radicaux hydrocarbures R_1, R_2, R_3 présente une influence décisive sur le degré de fongitoxicité tandis que le groupe X ne présente que peu d'influence. Les dérivés d'étain tributyle et isopropyle possèdent l'effet fongicide *in vitro* le plus élevé mais sont fortement toxiques vis-à-vis des plantes. Les recherches ont montré que les dérivés triaryles de l'étain, du type étain triphényle, qui présentent une fongitoxicité *in vitro* beaucoup plus faible constituent d'excellents fongicides possédant une phytotoxicité réduite : Hartel [100]. L'acétate de triphénylétain est utilisé à la dose de 1,8 kg à l'hectare en pulvérisation de 0,3 % contre Cercospora dans les betteraves et contre Phytophthora dans les pommes de terre. A cette concentration, la préparation n'est pas toxique pour les abeilles. L'acétate de triphénylétain est également actif contre Septoria apii du céleri-rave mais il ne peut être recommandé pour la vigne, le houblon, les fruits, les tomates, les plantes décoratives et de serres, ces plantes étant trop sensibles. Dans d'autres applications la phytotoxicité est moins importante, en particulier pour la préservation des bois et des textiles. Van der Kerk et Luijten [101] ont essayé l'hydroxyde de triéthylétain et l'acétate de triéthylétain sur plusieurs champignons destructeurs du bois, Lentimus squamosus, Polystictus versicolor et Coniophora cerebella, Dædalea quercina, Lenzites abietina, Merulius lacrimans. Les essais sont ainsi conduits : on recherche la sensibilité de ces champignons, dans un milieu agar-agar malté envers les composés mentionnés classés de 1 à 16 p.p.m. Par la suite les deux composés sont testés selon la méthode standardisée des blocs de bois. De petits blocs de sapin sont imprégnés de solutions contenant des concentrations connues de composés de l'étain en test. Après séchage à l'air sec les blocs traités, réunis à des spécimens non traités, sont soumis à l'attaque des moisissures, poussées sur milieu agar-agar malté à 24° pendant trois mois. La perte de poids après cette période est utilisée comme mesure de la force de l'attaque. C'est ainsi que les concentrations limites nécessaires pour éviter une atteinte mesurable sont évaluées. De plus des expériences furent conduites dans lesquelles les blocs de bois, après avoir été imprégnés, sont soumis à une lixiviation intense

dans l'eau courante; les blocs imprégnés sont maintenus dans l'eau courante 4 jours, puis dans l'air sec à 30° 3 jours, tout cet essai étant répété trois fois. Dans ces expériences les espèces de moisissures utilisées étaient celles mentionnées ci-dessus.

Ces expériences montrent que les dérivés triéthylés de l'étain sont plus actifs que le chlorure mercurique, le pentachlorophénol, le sulfate de cuivre, le chlorure de zinc et naturellement la créosote.

Noltes, Luijten, Van der Kerk [102] poursuivant l'étude des propriétés antifongiques de nombreux dérivés organiques de l'étain indiquent une faible activité de la série R_4Sn à l'exception du cyano-méthyle-tri-n-butylétain qui s'hydrolyse en libérant le cyano-méthyle et le tri-n-butylétain dont la forte activité apparaît, une activité très variable des dérivés de la série R_3SnX. En général l'introduction d'un ou plusieurs groupes diminue l'activité fongicide des dérivés non substitués. En conséquence les composés les plus actifs du type R_3SnX sont ceux qui ne peuvent à proprement parler être appelés substitués comme le bromo 2 phényléthyl di-n-propylétain et son acétate. Le remplacement du groupe phényle dans ce dernier dérivé par un groupe 4-pyridyle entraîne une diminution de l'activité antifongique de 10 à 50 fois.

Les groupes hydrophiles exercent une action contraire à l'activité fongique ainsi l'hydroxyde tri-carboxy éthylsodium d'étain $Sn(OH)(CH_2\text{-}CH_2CO_2Na)_3$ et le bromo-3-hydroxypropyle diphenylétain ne sont pas actifs à la concentration de 100 p.p.m.

Les auteurs concluent qu'une forte activité biologique n'est pas la règle pour les dérivés organiques de l'étain mais plutôt l'exception contrairement à ce qui est observé pour les métaux lourds : plomb, mercure, antimoine. Même dans les séries trialcoyl et triarylétain il existe une action spécifique des groupements, les tributyl et triphenylétain étant très actifs et le trioctylétain inactif. Ces observations montrent que chaque corps doit faire l'objet d'une étude toxicologique plus particulièrement poussée du point de vue de l'application envisagée.

CHAPITRE II

TOXICITÉ POUR LES ANIMAUX

I. — TOXICITÉ DE L'ÉTAIN

A) Essais antérieurs.

L'absence de toxicité de la poudre d'étain a été reconnue depuis Paracelse, père de la médecine hermétique, au début du XVI^e^ siècle. L'étain entrait dans des préparations comme l'antihectique de Poterius et le Lilium de Paracelse. L'étain acquit au milieu du XVII^e^ siècle des propriétés anthelminthiques qui ont survécu jusqu'à nos jours. La limaille d'étain était conseillée contre le ténia à la dose de deux à quatre grammes, plusieurs jours de suite, atteignant même avec RUDOLPHI 50 grammes, soit une once et demie dans un sirop ou dans un électuaire. Dans le Traité de Thérapeutique de TROUSSEAU, l'électuaire vermifuge de SPELMAN est composé d'une once d'étain, autant de mercure, de carbonate de chaux et de magnésie que l'on incorporait à une conserve d'absinthe. Les expériences de PROUST, de BAYEN et CHARLARD ont apporté la preuve que l'étain n'était pas toxique. On a pensé depuis fort longtemps que cette absence de toxicité était due à l'insolubilité dans les liquides de l'organisme et par suite à l'absence de résorption par l'intestin. Les travaux de FROUIN et GRÉGOIRE [103] ont montré l'innocuité de l'étain pour le chien et même sa propriété de le faire engraisser. Le dosage de l'étain dans les urines a montré pendant les sept premiers jours une élimination moyenne journalière de 0,064 g. Des résultats identiques ont été obtenus en faisant ingérer un gramme et même 0,50 g d'étain, ce qui doit faire admettre d'après les auteurs que la quantité

d'étain absorbée est indépendante de la quantité ingérée, car elle dépend seulement du pouvoir dissolvant des sucs digestifs. Les auteurs font remarquer que les quantités d'étain éliminées par l'urine pendant la durée de l'expérience d'ingestion ne correspondent pas aux quantités réellement absorbées pendant cette période. En effet, l'élimination par l'urine continue longtemps après que l'ingestion de l'étain est supprimée. Chez deux animaux auxquels ils ont fait ingérer de l'étain pendant 7 jours, ils ont retrouvé 18 mg d'étain dans l'urine de 24 heures, 27 jours après la dernière ingestion. Frouin [104] cite le cas d'une jeune fille qui a ingéré en une année 50 g d'étain métallique sans dommage pour sa santé. Grégoire et Frouin [105] au cours de nombreux traitements de la furonculose et de deux cas de suppurations osseuses résultant de blessures de guerre par l'étain en suspension colloïdale et la solution de chlorure d'étain n'ont pas observé de phénomènes toxiques. Hudelo [106] employant l'étain et l'oxyde d'étain pour traiter la furonculose n'a noté aucun trouble de l'estomac ni de l'intestin.

B) Expérimentation.

Nous avons expérimenté la poudre d'étain sur la souris, le cobaye et le lapin.

1) *Souris.*

Les essais physiologiques ont été conduits sur des lots de dix souris et ont consisté en une ingestion forcée à la sonde gastrique de la poudre d'étain en suspension gommeuse.

Pour une dose de 50 mg par souris de 20 g, il n'est relevé aucune anomalie dans le comportement des animaux et le poids du lot s'accroît en 14 jours de 10 % ce qui est normal; il n'y a pas de mortalité dans les deux mois qui suivent l'ingestion.

Pour une dose de 300 mg d'étain par souris, l'ingestion forcée est réalisée en deux reprises au cours de la journée: le lendemain une souris est morte, dans les jours suivants l'activité des souris est réduite, une semaine plus tard, les souris survivantes ont un comportement normal. Cette expérience révèle un encombrement du tube digestif par la masse de poudre d'étain introduite comme l'a montré l'autopsie de l'animal mort, aussi ne peut-on parler de toxicité de l'étain. Cet encombrement intestinal a arrêté complètement l'accroissement de poids des animaux.

2) *Cobayes.*

Les essais pratiqués sur 3 cobayes d'un poids voisin de 500 g ont consisté à faire ingérer à chaque animal 300 mg de poudre d'étain en suspension dans une solution gommeuse sucrée. Le comportement des animaux n'est pas modifié et la courbe du poids de chaque animal continue à croître régulièrement.

3) *Lapins.*

Les essais physiologiques sur le lapin ont comporté l'ingestion d'une dose unique à raison de 300 mg par kilo et des ingestions répétées de 200 mg/kg tous les deux jours pendant 16 jours.

L'ingestion de la dose unique ne provoque l'apparition d'aucun symptôme anormal pendant les semaines qui suivent, en particulier la courbe de poids est régulièrement croissante. A la suite des huit ingestions forcées, il n'est observé aucune modification du comportement et le poids s'accroît régulièrement.

Les résultats de toutes ces expériences s'accordent pour reconnaître que la poudre d'étain n'offre aucune toxicité pour les animaux comme cela a toujours été indiqué dans les observations faites sur l'homme.

II. TOXICITÉ DES DÉRIVÉS MINÉRAUX DE L'ÉTAIN

A) Oxyde d'étain.

1) *Ingestion.*

a) *Essais antérieurs.*

Les effets de l'ingestion de l'oxyde d'étain ont été recherchés par Frouin et Grégoire [107] sur trois chiens qui ont ingéré chaque jour pendant 20 jours 2 g d'oxyde d'étain. Les animaux n'ont présenté aucun trouble et ont légèrement diminué de poids (3 à 10 %). Les quantités d'étain retrouvées dans l'urine des 24 heures pendant les 7 premiers jours de l'expérience donnent une moyenne de 0,056 g, soit un peu moins que dans le cas de l'ingestion d'étain métallique. Les remarques faites par Frouin et Grégoire au sujet de l'élimination de l'étain par les urines, s'appliquent à l'oxyde d'étain, la diminution du volume des urines étant plus importante dans ce dernier cas. Compton [108] qui avait utilisé l'étain et l'oxyde d'étain contre la fièvre a publié le cas d'une malade qui a pris en 44 jours 350 comprimés d'une spécialité pharmaceutique renfermant par comprimé 0,106 g

d'étain et 0,018 g de protoxyde d'étain, soit 37,1 g d'étain et 6,30 g de protoxyde d'étain puis, 1 mois 1 2 plus tard, cette même malade reprend 6 comprimés par jour pendant 10 jours, soit 6,3 g d'étain et 1 g de protoxyde d'étain. Il n'a été observé aucun signe d'intoxication.

Chome et Frouin [109] rapportent le traitement par la même spécialité de deux nourrissons âgés respectivement de 16 et 26 jours par 3 comprimés chaque jour avec obtention de la guérison entre 5 et 12 jours.

L'absence de toxicité de l'étain et de l'oxyde d'étain pour l'homme et leur action vis-à-vis des helminthes a été mise à profit depuis l'utilisation de ces dérivés comme antistaphylococciques et a donné lieu à la publication de nombreux travaux notamment ceux de Le Gac [110], Hirte [111], Grunderbeeck et Van and Penson [112], Bueding et Swartz-Welder [113], Watkins [114].

L'utilisation de l'oxyde stanneux per os (2 g par jour pendant 2 à 3 périodes de 8 jours, séparées par un intervalle de 8 jours de repos) dans le traitement de la bilharziose intestinale a donné à Deschiens [115], Mauze et Arnaud [116] des résultats favorables cliniquement et parasitologiquement sans la manifestation d'aucun trouble ni d'aucune intolérance.

b) *Expérimentation.*

Nous avons pratiqué des essais physiologiques sur la souris, le cobaye et le lapin avec le mélange à parties égales oxyde stanneux et poudre d'étain dans les conditions que nous avons indiquées pour la poudre d'étain.

Les résultats obtenus ont été tout à fait comparables; il n'a été noté aucune toxicité de l'oxyde d'étain, mais observé des troubles chez la souris quand la quantité de poudre ingérée était manifestement trop importante en volume, compte tenu de la capacité du tube digestif.

2) *Injection.*

L'injection d'oxyde d'étain en suspension colloïdale a été réalisée chez l'homme au cours des grippes par Netter [117]. Les injections répétées plusieurs jours de suite jusqu'à 19 par voie intramusculaire de 2 ml de liquide renfermant du sous-oxyde d'étain en suspension gommeuse, n'ont provoqué aucun effet toxique. Les dimensions de la majeure partie des particules étaient voisines de 0,8 μ, quelques-unes seulement mesurant de 1,3 à 1,5 μ. La teneur en oxyde d'étain étant de 0,42 mg par ml, les quantités d'oxyde d'étain injectées dépassaient 1 g et pouvaient atteindre 1,60 g.

3) *Inhalation.*

a) *Essais antérieurs.*

L'inhalation de l'oxyde d'étain provoque des pneumoconioses bénignes ou stannoses. Pendergrass et Pryde [118] décrivent un aspect de micro-nodules chez un ouvrier empaquetant de l'oxyde d'étain depuis 15 ans.

Les tchèques Bartak et Tomecka [119] rapportent 6 observations de micro-nodulations diffuses chez des ouvriers travaillant au tamisage de l'oxyde d'étain. Cutter et ses collaborateurs [120] citent 2 cas d'images micronodulaires chez des préparateurs d'oxyde d'étain. Dundon et Hughes [121] indiquent un cas chez un ouvrier calcinant l'étain. Senger et Wycoff signalent un cas chez un trieur d'oxyde d'étain.

Robertson et Witaquer [122] rapportent 215 observations d'ouvriers travaillant dans une fonderie d'étain avec 121 images pathologiques qu'ils divisent en 2 groupes :

1) La grande majorité réalise un aspect de miliaire avec remaniement de fibrose diffuse (199 cas).

2) Pour 16 cas des images de miliaire sans réaction de fibrose.

Dans ces observations le risque stannique n'est pas le seul en cause, car elles portent sur des ouvriers travaillant au broyage du minerai, à sa calcination à 100°, à sa fonte à 1350° dans des fours, et enfin au raffinage par ratissage des impuretés à la surface du métal en fusion. Beaucoup de ces observations représentent donc des silicoses authentiques et à la rigueur des silicoses-stannoses. Oyanguren, Haddad, Maas [123] et Schuler, Cruz, Guijon, Maturana [124] font l'étude de pneumoconioses bénignes dues à l'inhalation de poussières d'étain.

Abric, Giroulle, Fèvre [125] observant 6 ouvriers n'utilisant que de l'étain et de la poudre d'étain notent 4 images micronodulaires, une image réticulée et une image normale, ainsi que des signes de bronchite œdémateuse chez tous les sujets avec expectoration grisâtre à reflets métalliques et 3 cas de bradycardie sinusale. Il s'agit de pneumoconioses bénignes sur le plan fonctionnel car elles n'entraînent ni fibrose réactionnelle, ni diminution importante des fonctions respiratoires.

b) *Expérimentation.*

A l'occasion de ces observations nous avons réalisé avec Derobert et Hadengue [126] une étude expérimentale sur le cobaye soumis à un empoussièrement par l'oxyde d'étain pulvérulent provenant de l'usine où furent observés les cas de pneumoconiose. Les animaux ont subi une inhalation progressivement croissante

de particules d'oxyde d'étain. Les premiers jours elle a été limitée à 10 minutes. Elle s'est élevée ensuite à 36 minutes pour être portée rapidement à une exposition quotidienne de 1 heure réalisant un nuage abondant, pendant une durée totale de 2 mois. Les animaux ont bien supporté cet empoussiérage et ont été sacrifiés en vue d'examens anatomopathologique et toxicologique.

Il n'a pas été constaté d'anomalie viscérale macroscopique. A l'examen histologique les coupes de poumons de 6 cobayes ont mis en évidence une certaine prolifération des nodules lymphocytaires, non seulement péribronchovasculaires, mais également intraparenchymateux pulmonaires. Elles n'ont montré aucun épaississement des parois alvéolaires, aucune tendance à la nodulation fibreuse, aucune modification des parois vasculaires et bronchiques. Il n'a pas été observé d'image de pneumonie réticulée, ni d'alvéolite desquamative. Le cytoplasme des cellules alvéolaires dispersées libres ou pédiculées, renfermait des granulations brunâtres claires, pouvant être de l'oxyde d'étain.

Les recherches toxicologiques ont comporté la recherche et le dosage de l'étain dans les viscères des 4 autres cobayes, après destruction sulfonitrique, par la méthode polarographique. Les résultats ont été groupés dans le Tableau VII :

TABLEAU VII.

Cobayes	Étain en mg pour 100 g d'organe			
	Poumon	Foie	Rein	Cerveau
N° 1	2,2	0,2	0,2	néant
N° 2	5,5	0,2	0,2	néant
N° 3	1,5	0,2	0,1	néant
N° 4	2,6	0,2	0,1	néant

Notre expérimentation, réalisée avec un empoussiérage massif plus important que celui auquel étaient soumis les ouvriers, mais moins prolongé, confirme l'absence de pouvoir sclérogène de l'oxyde d'étain vis-à-vis du parenchyme pulmonaire du cobaye. Il y a lieu de remarquer que les conditions expérimentales étaient ainsi assez comparables à celles dans lesquelles travaillaient les ouvriers. Nous avons eu à notre disposition de l'oxyde d'étain pour effectuer l'empoussiérage des animaux, alors que sur les lieux du travail les ouvriers emballaient principalement de l'étain finement pulvérulent. L'étain s'accumule donc dans les bronches et les alvéoles pulmonaires, réalisant une véritable incrustation, apparaissant sur les

radiographies, sous la forme d'un tatouage en amas radio-opaques. Les dosages chimiques ont porté sur 4 animaux seulement, mais les résultats obtenus montrent dans tous les cas une fixation importante du métal au niveau des poumons, alors que les taux hépatique et rénal restent faibles et remarquablement constants.

Ces résultats révèlent que l'étain pénétrant dans les voies respiratoires ne diffuse pratiquement pas, la faible élévation constatée dans le foie et les reins étant vraisemblablement consécutive à une absorption digestive plus ou moins importante, accompagnant inévitablement tout empoussiérage quelque peu abondant. La pénétration, même massive, de l'oxyde d'étain pulvérulent dans les voies respiratoires, si elle provoque une surcharge anormale en étain du tissu pulmonaire, ne semble pas susceptible d'avoir des répercussions générales sur l'organisme, en dehors peut-être d'une action vagale bradycardisante.

B) Sulfure d'étain.

Le sulfure d'étain a été prescrit comme ténifuge à la dose de 2 à 4 g sous forme de poudre vermifuge Bruonatelli.

Nous avons donné à 6 cobayes d'environ 500 g une quantité de sulfure d'étain de 0,25 g par jour pendant 5 jours. Nous n'avons noté aucun symptôme anormal.

C) Chlorure stanneux.

Le chlorure stanneux a été expérimenté par Orfila [127] qui a mis en évidence sur les animaux une action caustique. La toxicité et la dose médicamenteuse du chlorure stanneux pour les animaux de laboratoire ont été étudiés par Deschiens, Didier Bertrand et Romand [128]. Ces auteurs estiment que chez le cobaye, le lapin et la souris, l'oxyde stanneux et le chlorure stanneux possèdent des doses léthales de 40,60 mg par kg et par jour pendant 6 jours, et des doses médicamenteuses de 4 mg par kg et par jour, pendant 8 jours consécutifs. L'oxyde stanneux insoluble dans l'eau, lorsqu'il est ingéré, semble partiellement transformé par l'acide chlorhydrique de l'estomac en chlorure stanneux, sel soluble, qui, pénétrant dans l'économie de l'hôte et du parasite, peut exercer des effets pharmacodynamiques parasiticides.

Dans la bilharziose intestinale, Schistosoma mansoni, l'activité de l'oxyde stanneux administré per os paraît se relier à la transformation partielle de ce sel en chlorure stanneux dans l'économie, à l'absorption de celui-ci par les vaisseaux mésentériques et à sa concentration maximum dans le système porte où vivent les vers. Ces auteurs ont étudié les doses toxiques et les doses thérapeutiques

du chlorure stanneux pour le cobaye, le lapin et la souris par injections intramusculaires, afin de le substituer à l'oxyde stanneux administré per os. L'administration per os au chien de 4 à 6 g de chlorure stanneux (200 mg/kg environ) provoque des troubles intestinaux graves et parfois mortels; en injection intramusculaire, cette même dose détermine des convulsions, de la dyspnée et une paralysie mortelle. Pour le cobaye la dose léthale de chlorure stanneux, administrée par injection intramusculaire pendant 6 jours consécutifs est, d'après les auteurs, de 40 mg par kg et par jour, soit 20 mg d'étain par kg, et 240 mg par kg de chlorure stanneux au total. La dose médicamenteuse bien tolérée est de 4 mg par kg de chlorure stanneux et par jour, soit 2 mg d'étain par kg, administré pendant 6 jours consécutifs. Chez le lapin les doses léthales et médicamenteuses trouvées sont identiques à celles du cobaye. Chez la souris, la dose léthale du chlorure stanneux est de 60 mg par kg et par jour, administrée pendant 8 jours consécutifs, soit 30 mg d'étain par kg et par jour, et 360 mg par kg de chlorure stanneux au total. La dose médicamenteuse anthelminthique pour Schistosoma mansoni est de 4 mg de chlorure stanneux par kg et par jour, pendant 8 jours consécutifs.

D) **Tartrate acide de sodium-oxyde stanneux.**

White [129], à propos d'une étude sur l'acétate de triéthylétain, cherchant à déterminer avec plus de précision l'action propre du métal, a effectué une grande partie de ses expériences avec un sel double : le tartrate acide de sodium-oxyde stanneux. Il a constaté qu'il faut des doses plus élevées avec le sel double pour obtenir la même action, mais dans un temps plus long. Ses expériences sur la grenouille l'ont amené à conclure que l'étain agit en premier lieu sur le système nerveux central, avec pour effet une paralysie progressive. White a fait ses expériences sur 9 lapins de taille moyenne par injection dans la veine jugulaire de doses du sel double, variant de 15 à 50 mg d'étain. Pour la plus forte dose il est observé une installation rapide de contractures et la mort en 5 heures. Pour la faible dose il n'est rien observé au cours des deux premiers jours; puis le quatrième jour l'animal apparaît raide, paresseux, se déplace avec difficultés. Ces manifestations régressent complètement en 5 à 6 jours et l'animal retrouve son état normal. Pour les doses intermédiaires il est observé une faiblesse générale, un tremblement des muscles de la face, des contractions spasmodiques des extrémités, et à l'autopsie une hyperhémie de l'intestin. Dans une expérience sur un petit lapin, le sel double a été administré dans l'estomac à raison de 15 mg d'étain pendant 8 jours d'abord, puis 20 mg par

jour pendant 6 jours, soit en tout 0,29 g d'étain. Le 15e jour, l'animal est raide et paresseux dans ses mouvements. Le 16e jour, se manifeste une parésie intense, les pattes se traînent, l'excitabilité musculaire semble sensiblement diminuée et la mort survient. Pendant toute la durée de l'expérimentation, il y a eu persistance de la diarrhée sans hémorragie intestinale. A l'autopsie, il a été observé une hyperhémie étendue du tractus intestinal.

A la suite d'une expérience similaire sur un chien de 3 kg, White est amené à conclure qu'il est impossible de provoquer une intoxication stannique avec le sel double utilisé par voie gastrique chez cet animal. Ce chien avait reçu pendant 15 jours, deux fois par jour, 0,02 g d'étain, directement dans l'estomac. Dans les 5 jours suivants, il lui a été donné deux fois par jour 0,06 g d'étain, sans qu'il se produise de manifestations pathologiques. Ce même animal a reçu ultérieurement 0,08 g d'étain, puis quelques jours plus tard 0,12 g par voie intraveineuse. Après la deuxième injection, il est apparu des manifestations asphyxiques, avec dyspnée et troubles cardiaques, malgré la respiration artificielle. La mort survint en quelques heures.

White fait remarquer la nette différence entre le comportement du lapin et celui du chien, vis-à-vis du sel double de sodium et d'étain.

Des expériences mettent bien en évidence l'action toxique de l'étain quand celui-ci est sous une forme capable d'être résorbée par les muqueuses.

Ungar et Bodlander [130] ont expérimenté sur les grenouilles, les lapins, les chats, les chiens, par injections sous-cutanées. Chez le lapin, les doses journalières utilisées ont varié de 0,5 mg à 12,5 mg d'étain par kg. Jusqu'à 1 mg il y avait survie. Pour 2 mg la mort survenait en 4 mois; pour 5,5 mg en 3 semaines et pour 12,5 mg en 1 semaine. La diarrhée était fréquente au début, mais la mort était toujours précédée par la paralysie, accompagnée de tremblements des membres. Les chiens traités de la même façon développaient une paralysie sans trouble de la sensibilité. Les chats étaient plus sensibles que les chiens ou les lapins, et manifestaient une paralysie avec anesthésie des membres. Sous l'action des fortes doses, les chats et les chiens vomissent. Lehmann [131] a signalé que 3 chats ont survécu en bonne santé de 390 à 612 jours avec une nourriture normale, à laquelle étaient ajoutés journellement 40 mg par kg d'étain d'un sel organique simple. Salant [132] et ses collaborateurs ont déterminé les doses léthales de l'étain sous forme de tartrate de sodium et d'étain; pour le rat par injection intraveineuse : 20 mg/kg et pour le lapin par injection sous-cutanée 25 mg/kg.

A la suite de cette expérimentation, il paraît être accepté que les sels d'étain sont toxiques et qu'ils produisent des paralysies et autres lésions neurologiques (Esser [133]).

III. - TOXICITÉ DES DÉRIVÉS ORGANIQUES DE L'ÉTAIN

Les observations fondamentales sur les propriétés biologiques des composés organiques de l'étain, ont été faites par Buckton [134] et Jolyet et Cahours [135]. Buckton [136], au cours de la préparation du chlorure de triéthylétain, observe les propriétés irritantes pour les muqueuses nasales et la tendance à produire des céphalées. Ses observations ont été confirmées 11 ans plus tard par Jolyet et Cahours qui, au cours de recherches sur l'action physiologique des stanméthyles et des stanméthyles, distinguent le dichlorure de diéthylétain à action irritante générale et émétisante sur l'appareil digestif, du triéthylétain plus toxique produisant chez la grenouille et le chien une faiblesse progressive et de la paralysie. Cependant ils notent un rétablissement complet chez un chien qui a présenté des convulsions. Ils trouvent aussi que le tétraéthylétain produit chez la grenouille et le chien les mêmes effets que le chlorure de triéthylétain. Schwartze et Clarke [137] en 1927 ont décrit brièvement les effets pharmacologiques du tétraméthylétain. Seifter [138] a poursuivi cette étude. Par la suite, les travaux effectués sur la toxicité des composés organiques montrent que celle-ci varie avec l'espèce animale et la constitution chimique. Les propriétés biologiques de ces dérivés sont liées avant tout au nombre et à la position des groupes alcoyles ou aryles fixés sur l'étain.

A. — Toxicité pour les Vers.

Si certains composés stanniques et des savons d'étain manifestent une activité anthelminthique d'après Guthrie et Harwood [139, 140], Castel, Harant et Gras [141] et Castel, Gras [142] les composés organiques sont plus efficaces.

En 1941, Guthrie, Powick et Blandell [143] expérimentent les composés tétraalcoylés de l'étain chez les poussins, infestés expérimentalement avec Raillietina cesticillus. Les poussins sont infestés avec un nombre déterminé de cysticertoides de Raillietina cesticillus, entièrement développés et provenant de cafards (Tribolium confusum) préalablement nourris avec des segments de ce ténia. Au moment du traitement, les poussins sont placés dans des compartiments individuels d'une couveuse, dont le fond est constitué par des fils de fer espacés laissant passer les fécès qui tombent dans un

récipient contenant de l'eau. Les composés chimiques étudiés sont administrés par capsules de gélatine après 18 heures de jeûne. Les ténias sont recherchés dans les fécès et après 14 jours les animaux sont sacrifiés. On recherche les ténias dans leur tube digestif.

L'étain tétraéthylé efficace contre les vers s'est révélé trop toxique. L'étain tétraisobutyle s'est avéré inactif dans la lutte contre le ténia. Des travaux antérieurs avaient montré que le tétraphénylétain était inactif et le chlorure de triphénylétain trop toxique.

En 1951, Kerr [144] expérimente le di-n-butyl-dilaurate d'étain. La substance active a été administrée soit en dose unique par capsule, soit incorporée dans la nourriture. Les doses uniques utilisées varient de 50 mg/kg de poids à 500 mg. Les doses équivalentes ou supérieures à 75 mg/kg possèdent une efficacité de 85 % contre les parasites.

Les doses de substance utilisées par incorporation à la nourriture, varient de 40 mg/kg à 429 mg/kg de poids du corps. Pour les doses équivalentes ou supérieures à 96 mg/kg l'élimination des cestodes est de 85 % ou plus. Kerr et Walde [145] essaient les propriétés anthelminthiques des dérivés tétravalents de l'étain. En 1958 Castel [146] et ses collaborateurs, étudiant l'activité de l'étain dibutyle sur les cestodes du rat, reconnaissent une toxicité trop élevée pour l'hôte. En 1960, ils étudient la toxicité de l'oxyde d'étain diphényle qui est moins importante que celle du dichlorure d'étain dibutyle, mais encore trop élevée puisque le coefficient chimiothérapique, c'est-à-dire le rapport entre la DL_{50} et la dose déparasitant complètement 100 % des animaux n'est que de 2, ce qui est insuffisant.

Dans leur discussion sur les recherches à propos de l'activité anthelminthique et de la toxicité de l'oxyde d'étain diphényle, Castel, Gras et Beaulaton [147] écrivent :

> « Les essais récents que nous avons faits sur les rapports
> « d'activité de certains anthelminthiques chez la souris et le
> « rat, puis chez le mouton, montrent que les doses actives sur
> « Hymenolepis fraterna de ces rongeurs sont toujours très
> « supérieures aux doses nécessaires pour déparasiter le mou-
> « ton de la plupart de ses cestodes. C'est ainsi, par exemple,
> « que la dose active de l'arséniate de plomb est de 30 mg/kg,
> « et que chez la souris une dose de 100 mg/kg ne donne
> « qu'un pourcentage de déparasitation qui n'atteint même
> « pas 50 %. »

B. — Toxicité pour la mouche domestique.

Blum et Pratt [148] ont déterminé la toxicité de 42 composés organiques de l'étain pour Musca domestica. Les auteurs ont fixé la DL_{50} à la 24e heure en môle. Le maximum de toxicité est observé pour les dérivés trisubstitués. Les dérivés trivinylétains asymétriques ont une toxicité du même ordre de grandeur que leurs dérivés symétriques saturés correspondants. Dans les dérivés trisubstitués, l'anion contribue peu à la toxicité de ces composés. La nature des substituants aliphatiques ne modifie pas non plus la toxicité. Les dérivés di et tétrasubstitués possèdent une toxicité similaire, tandis que les monosubstitués sont moins toxiques. La grande toxicité de l'oxyde de tri-n-butylétain pour la mouche et sa faible toxicité pour les mammifères indiquent une différence possible entre la destinée biochimique de ces composés chez les mammifères et les insectes et font penser à la possibilité de trouver d'autres toxicités sélectives des dérivés organiques de l'étain.

C. — Toxicité pour la Grenouille.

1) *Essais antérieurs.*

Jolyet et Cahours [149] ont été les premiers à expérimenter l'iodure, le chlorure et le sulfate de tristanméthyle sur les grenouilles. Introduisant sous la peau de la patte d'une grenouille quelques cristaux de sulfate de tristannéthyle, ils observent que l'animal s'agite et saute pendant plusieurs minutes, ce qui correspond à une douleur vive causée par l'action locale. Les premiers phénomènes résultant de l'absorption de la substance se manifestent après 20 à 30 minutes; ils consistent dans un affaiblissement des mouvements volontaires ainsi que des mouvements respiratoires et bientôt l'animal n'exécute plus aucun mouvement spontané. Dans cet état la grenouille conserve, primitivement du moins, l'intégrité de ses actions réflexes et sa sensibilité périphérique pour retomber aussitôt après que celles-ci ont cessé dans son état d'inertie antérieure. Cet état de stupeur ou d'engourdissement dure 12 à 24 heures au plus, après quoi l'animal peut revenir à la vie normale. Le plus souvent cependant la mort se produit. Les actions réflexes et la sensibilité s'éteignent d'abord; les battements du cœur sont les derniers à persister. Les mêmes effets ont été obtenus en plaçant une à deux gouttes de peréthylure d'étain (tétraéthylétain) sous la peau des pattes. Jolyet et Cahours [150] signalent que les produits les plus

stupéfiants sont à doses égales dans l'ordre décroissant, les sels de tristannéthyle, puis le peréthylure d'étain et, en dernier lieu, les distannéthyles.

White [151] observe les effets de l'acétate de triéthylétain sur la grenouille. Après injection d'une dose d'un milligramme et demi l'animal est très excité, mais le lendemain il est complètement paralysé. Dans cet état, l'excitabilité musculaire n'est pas diminuée; le cœur bat faiblement. Avec des doses de 2,5 mg d'acétate de triéthylétain, la mort survient en 8 à 10 heures. L'excitabilité musculaire est conservée peu de temps avant la mort.

De l'ensemble de ces essais, White conclut que l'étain agit en premier lieu sur le système nerveux central avec pour effet une paralysie progressive. Il remarque tout au plus une légère diminution de l'excitabilité réflexe; la chronologie des manifestations engendrées par l'étain chez la grenouille est la suivante : après augmentation passagère de l'excitabilité, apparaît une diminution des mouvements allant progressivement jusqu'à la paralysie totale des mouvements réflexes et volontaires. L'activité cardiaque est considérablement diminuée et l'excitabilité des muscles striés peu affectée. Si l'on administre des petites doses répétées de métal aux animaux, on obtient également une paralysie progressive des muscles striés.

2) *Expérimentation.*

Autrefois la grenouille était plus employée pour l'expérimentation physiologique que les mammifères, aussi les travaux anciens sur cet animal ont-ils été très poussés. Nous avons reproduit ces premières observations avec différents dérivés organiques de l'étain, et avons reconnu l'activité particulièrement marquée des dérivés triéthylés de l'étain.

D'une façon générale, après une augmentation passagère de l'excitabilité, il apparaît une diminution des mouvements qui deviennent maladroits, plus lents, les membres de l'animal se raidissent et subissent une paralysie progressive; l'excitabilité électrique des muscles diminue progressivement; l'activité cardiaque est considérablement ralentie.

D. — Toxicité pour le Poulet.

Kerr [152], dans ses recherches du pouvoir anthelminthique du di-n-butyl-dilaurate d'étain, donne l'ordre de grandeur de la toxicité de ce dérivé pour le poulet. Pour des doses inférieures à 1 g par kg, aucune mort ne survient, et pour 1,5 g par kg, 2 des ani-

maux sur 4 meurent. 30 poulets qui reçoivent en 7 jours 484 mg de di-n-butyl-dilaurate d'étain ne présentent aucun signe d'intoxication; 25 jeunes pondeuses soumises à 177 mg par kg de poids n'offrent aucun signe d'intoxication, ni modification de leur ponte.

Stoner, Barnes et Duff [153] observent que chez la poule adulte 3 mg par kg de sulfate de triéthylétain, introduits par voie intraveineuse, provoquent immédiatement l'affaissement avec salivation, et quelques mouvements convulsifs conduisant à la mort en quelques minutes; avec 2 mg/kg il y a immédiatement prostration, les muscles sont flasques, après 2 heures la poule se remet et se trouve apparemment normale le lendemain. Il n'est pas observé d'effets prolongés, car les animaux meurent rapidement après l'ingestion ou se remettent complètement en quelques heures. Avec le triméthylétain le temps de survie est plus long, mais les effets sont identiques.

E. — Toxicité pour la Souris.

1) *Essais antérieurs.*

La souris d'un poids de 20 g se prête facilement soit à l'injection, soit à l'ingestion des sels organiques d'étain.

Caujolle, Lesbre et Meynier [154] fixent la forte toxicité du tétraméthyl et du tétraéthylstannane et montrent la disproportion considérable entre les quantités rapidement mortelles et les quantités déterminant une mort différée. Les mêmes auteurs [155] et Meynier [156] signalent que l'agressivité immédiate des tétraalcolystannanes symétriques décroît avec l'élévation de la masse moléculaire. La symptomatologie est caractérisée par la prédominance d'atteintes nerveuses. Les auteurs mentionnent que les réponses individuelles sont anormalement variables, et insistent sur la disproportion des pourcentages de mortalité observés à des échéances précoces ou différées.

Lesbre, Caujolle et Meynier [157] déterminent la toxicité immédiate de l'étain tétrabutyle pour la souris.

Caujolle, Lesbre, Meynier et Saqui-Sannes [158], étudiant la toxicité des monochlorostannanes aliphatiques par voie intrapéritonéale, notent une diminution d'activité avec l'élévation du poids moléculaire et une symptomatologie comparable à celle des stannanes. Les effets tensionnels sont peu sensibles, l'arrêt cardiaque est postérieur à l'arrêt respiratoire.

Les mêmes auteurs [159] observent que l'administration par voie intrapéritonéale du monochlorotripropylstannane et du monochlorosopropylstannane dilués, à des souris, détermine des symp-

tômes d'intoxication immédiate et différée, analogues à ceux observés après administration de dérivés symétriques. Les effets sont toutefois plus précoces et bien plus sévères. Contrairement à ce qui a déjà été observé pour les dérivés symétriques, le monochloropropylstannane se révèle plus toxique que son isomère aux doses faibles et moyennes. Caujolle, Lesbre, Meynier [160] ont étudié la toxicité immédiate du tétra-n-butyl-stannane introduit par voie intrapéritonéale. Les doses de 3,5 g par kg sont cent pour cent mortelles dans un délai de 24 heures, et les doses de 0,35 g par kg deviennent mortelles après 10 jours. Ces auteurs montrent la forte toxicité du tétraméthyl et du tétraéthylstannane. Dans la série homologue des poids moléculaires croissants, l'agressivité immédiate des stannanes décroît avec l'élévation de leur masse moléculaire. La symptomatologie des intoxications se caractérise par la prédominance d'atteintes nerveuses, paralysie flasque du train postérieur s'étendant progressivement aux membres antérieurs, et de signes oculaires. Les auteurs signalent que les réponses individuelles sont anormalement variables, et insistent sur la disproportion des pourcentages de mortalité observés à des échéances précoces ou différées.

Caujolle, Lesbre, Meynier et Blaizot [161] ont fait une étude comparative de la toxicité du n-propyl-stannane et de l'iso-propyl-stannane symétrique. L'iso-propyl-stannane possède une toxicité très élevée pour la Souris; il peut déterminer par voie intraveineuse une mort rapide à la dose moyenne de 0,58 mg par individu. Caujolle, Lesbre et Meynier [162] ont envisagé le rôle de la ramification des chaînes aliphatiques sur la toxicité des stannanes. Les tétraalcoylstannanes à chaîne en C_3, C_4 et C_5 sont nettement moins toxiques que les tétra-iso-alcoylstannanes correspondants quelle que soit la voie d'administration. La symptomatologie de l'intoxication est analogue pour les dérivés normaux et iso.

Meynier [163] a étudié l'influence de la voie d'admission sur l'agressivité des stannanes pour la souris blanche. Ces produits manifestent l'agressivité la plus élevée par la voie intrapéritonéale. Cependant si l'on considère les échéances d'observation au-delà de 24 heures, la voie intraveineuse conduit à une mort plus rapide. L'administration par voie orale semble entraîner, pour le cas particulier du tétraméthylstannane, une agressivité comparable à celle observée quand le produit est injecté par voie intrapéritonéale. Per os comme par voie intrapéritonéale, les termes supérieurs sont d'autant moins agressifs que leur masse moléculaire s'élève. La voie intraveineuse semble être pour les doses non immédiatement agressives la voie d'introduction pour laquelle le produit se montre le moins toxique et n'entraîne plus aucune mortalité différée.

Caujolle, Lesbre, Meynier et Saqui-Sannes [164] ont étudié

la toxicité du monohydrotriéthylétain et du monohydropropylétain à l'égard de la souris. Les souris sont plus sensibles à l'hydrure éthylé qu'à l'hydrure propylé. Cependant les signes généraux de l'intoxication sont les mêmes. L'activité des hydrures de trialcoylétain est inférieure à celle des dérivés monochlorés, et supérieure à celle des dérivés tétraalcoylés correspondants.

Meynier [165] a étudié la toxicité du diacétate de di-n-octylétain à l'égard de la souris. Le diacétate de di-n-octylétain s'affirme beaucoup plus toxique que le tétra-n-octylétain administré pur. La symptomatologie observée rappelle celle décrite au cours de l'intoxication par les tétraalcoylstannanes en raison des signes oculaires, de l'hypothermie et de la cachexie progressive. Elle en diffère par l'absence de paralysie vraie, l'adynamie s'exprimant par une diminution du tonus musculaire, sans suppression complète des possibilités motrices; même dans les phases terminales on n'observe pas la paralysie flasque caractéristique de l'intoxication par les tétraalcoylstannanes.

Barnes et Stoner [166] ont indiqué pour la toxicité du dichlorure de dibutylétain la dose de 50 mg par kg qui tue 9 souris sur 12.

2) *Expérimentation.*

Nos essais sur la souris ont été effectués avec divers échantillons de diiododiéthylétain, préparés selon la première technique décrite et selon la technique de Van der Kerk, ainsi qu'avec plusieurs autres dérivés organiques de l'étain.

a) *Essais de doses uniques.*

Tous ces essais ont été effectués par ingestion forcée à la sonde gastrique, les produits étant dissous dans l'eau, dans l'huile, ou dans des esters éthyliques d'acides gras.

Effets du diiododiéthylétain (préparé le 21 juillet 1954) sur la souris. — Le diiododiéthylétain donné dissous dans une *huile* ou les *esters éthyliques d'acides gras* à la *dose de* 0,15 *mg* par souris blanche de 20 grammes en ingestion dans 0,5 ml de véhicule, entraîne généralement un état de somnolence et provoque exceptionnellement la mort. Toutefois certains animaux, un à deux sur dix, n'offrent aucune modification de leur comportement; les autres animaux plongés dans un état de somnolence rarement profond (une fois sur dix) ont le poil hérissé. Entre de courts moments d'arrêts, les animaux mangent, se déplacent; pour cette dose il est arrivé d'observer des œdèmes du tissu cellulaire sous-cutané, soit sur le thorax, soit sur la tête (fig. 38-39).

A la *dose de* 0,25 *mg* par souris, la majeure partie des animaux

se trouve en état de somnolence au bout d'une heure et pendant une douzaine d'heures en moyenne; les souris sont facilement réveillées, mais elles ne sont pas farouches; elles ne se sauvent pas: elles mangent; elles boivent. Cependant elles n'organisent pas leur ouate cellulosique en nid. Certains animaux présentent un œdème du tissu cellulaire sous-cutané, le plus souvent dans la région thoracique. Dans les jours suivants, il y a une tendance à la somnolence; ces souris mangent, deviennent plus farouches, la mortalité est de deux sur dix en moyenne.

Fig. 38. — Œdème sous-cutané de la région thoracique après ingestion de diiododiéthylétain renfermant quelques pour cent de monoiodotriéthylétain.

A la *dose de* 0,5 *mg* par souris, le sommeil est plus profond et plus prolongé. Là encore il arrive qu'une souris ne présente aucune manifestation pathologique. Dans leur somnolence, les souris perdent le goût de la nourriture, le poil est fortement hérissé. Certaines font un coma vigile; elles n'ont pas de paralysie; elles sont refroidies; le poil est hérissé. La proportion des morts est de deux à trois sur dix. A l'autopsie il n'est pas noté d'altération du tube digestif. Les organes thoraciques et abdominaux ne sont pas congestionnés. La coupe de la tête au niveau des bords inférieurs des oreilles fait apparaître un cerveau d'aspect mouillé, avec piqueté hémorragique plus accentué que normalement.

A la *dose de* 1 *mg* par souris, en une heure ou deux, tous les sujets dorment profondément; il est difficile de les réveiller. Les souris font quelques mouvements, se déplacent d'une ou deux longueurs et dorment immédiatement. Le poil des animaux est hérissé. La respiration est accélérée chez la moitié d'entre eux; les mouvements respiratoires sont plus superficiels. La température paraît abaissée. A la 12e heure quelques souris sont dans le coma, couchées sur le flanc. Les flancs battent à un rythme nettement ralenti, le poil est très hérissé. La température est fortement

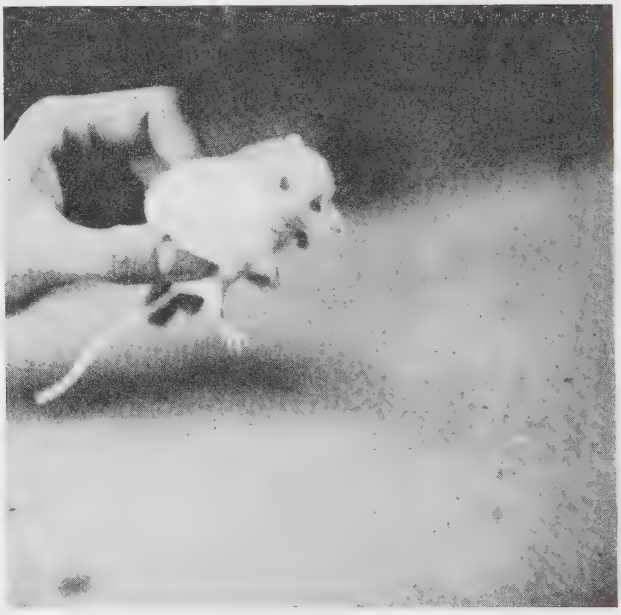


Fig. 39. — Œdème sous-cutané de la partie supérieure du crâne après ingestion de diiododiéthylétain renfermant quelques pour cent de monoiodotriéthylétain.

abaissée; il n'est pas observé de tremblements. Rarement les souris ont de la diarrhée. Les autres souris somnolent dans une position ramassée; elles changent rarement volontairement de place. Elles peuvent être réveillées momentanément. Elles n'offrent pas de paralysie, pas de tremblements; certaines ont une respiration accélérée, pour d'autres elle est ralentie. Une ou deux souris gardent une activité moyenne mangeant, buvant, mais ne se sauvant pas à l'approche. Aucune des souris ne cherche à organiser sa litière en un nid. La proportion des morts se place entre trois et six sur dix.

A la *dose de* 2 *mg* par souris, en un quart d'heure, trois dorment

en une position ramassée. Les autres sont agitées, hument en toutes directions, paraissent inquiètes, s'agrippent aux barreaux de la cage. En trente minutes toutes les souris sont somnolentes. Au bout de deux heures s'installe un sommeil profond. En quatre heures il y a généralement une mort; trois ou quatre souris sont dans le coma, les autres sont somnolentes, mangent peu, se déplacent peu. Au deuxième jour, les souris présentent de la dyspnée: elles se refroidissent et sont dans le coma. Quelques-unes meurent en un ou deux jours. D'autres reviennent à un état subnormal puis

Fig. 40. — Souris amaigries et refroidies au quatrième jour de coma après ingestion de deux milligrammes de diiodiéthylétain renfermant quelques pour cent de monoiodotriéthylétain.

guérissent. Par contre certaines entrent dans un coma encore plus profond et meurent (fig. 40); la proportion de mort est de cinq à sept souris sur dix.

A la *dose de* 3 *mg* par souris, un ou deux animaux peuvent mourir en une demi-heure. Au bout d'un quart d'heure toutes les souris dorment profondément. Très rapidement la moitié des souris restantes entrent dans le coma, couchées sur le flanc, la respiration ralentie, superficielle. Les souris sont froides, le museau cyanosé, les pattes en extension; il n'y a pas de crises convulsives en général mais exceptionnellement il peut en être observé; certaines souris semblent se remettre, sortent du sommeil par instants, gri-

gnotent mais ne se sauvent pas; leur poil reste très hérissé. L'évolution pour toutes se fait vers la mort qui survient dans les trois jours.

Le diiododiéthylétain donné par *ingestion en solution aqueuse* entraîne d'après nos expériences plus rapidement et avec plus d'intensité des signes nerveux chez la souris. A la dose de 1 mg certaines souris présentent en dix minutes des soubresauts violents. La plupart des souris du lot expérimenté sont rapidement plongées dans un sommeil profond. Les premières morts surviennent rapidement. La toxicité générale est plus importante que dans le cas d'une solution dans l'huile puisque pour cette dose de 1 mg dissoute dans l'eau la mortalité atteint cent pour cent. Cette différence n'est pas surprenante, car elle résulte d'une résorption de la solution aqueuse par le tube digestif de la souris beaucoup plus rapide que celle de la solution huileuse. L'action du diiododiéthylétain dissous dans l'huile est moins brutale car son entrée dans l'économie est ainsi rendue moins rapide. La quantité de véhicule huileux employée entraîne la considération suivante : 0,5 ml de corps huileux dans l'estomac et le tube digestif d'une souris de 20 g représente un remplissage important qui ne permet pas une résorption rapide et totale. Les diastases nécessaires pour digérer un tel apport d'huile ne peuvent pas être secrétées, aussi faut-il envisager qu'une partie du produit est entraînée hors du tube digestif de la souris. Par ailleurs, la résorption se fait progressivement et cela dans des conditions obligatoirement variables. De toute manière il y a dans ce mode expérimental une différence considérable avec ce qui se passe dans le duodénum d'un humain. Dans ce cas, la quantité d'esters éthyliques d'acides gras servant de véhicule est minime par rapport au contenu duodénal et les diastases se trouvent en excès. Le diiododiéthylétain se trouve donc être rapidement dans des fractions lipidiques assimilables ou même en milieu aqueux. La résorption est ainsi très rapide et totale. Le mode d'action est donc bien différent dans sa rapidité entre l'essai ainsi pratiqué chez la souris et l'administration à l'homme. Il apparaît donc comme dangereux déjà sur cette simple considération de la vitesse de résorption de se référer à la dose mortelle pour la souris quand il s'agit de fixer la dose toxique pour les hommes. Nous sommes ici en présence de l'un des facteurs qui imposent la plus grande prudence pour déduire de l'expérience sur la souris des indications valables pour l'homme.

A la dose de 0,5 mg par souris les symptômes apparaissent plus rapidement avec emploi d'une solution aqueuse et sont plus marqués comme il a été observé avec la dose de 1 mg. Nous avons reconnu à nouveau que l'activité physiologique ne varie pas quand

il est utilisé comme solvant une huile végétale ou des esters éthyliques des acides gras.

La dissolution dans l'*huile de vaseline* diminue l'activité physiologique. Ce fait résulte de la faible résorption de l'huile de vaseline par l'intestin d'où le retard apporté à l'entrée du diiododiéthylétain dans l'organisme.

L'activité physiologique du diiododiéthylétain n'est pas modifiée, soit après rectification, soit à la suite de l'action de l'air et de la lumière, soit encore après chauffage modéré.

b) *Essais des doses répétées.*

Ces doses ont été choisies assez faibles 0,05 mg, 0,1 mg et 0,3 mg par souris afin d'être données pendant trois jours sans atteindre la valeur d'une prise unique capable de provoquer un pourcentage notable de mortalité. Pour ces essais, les animaux employés avaient subi 15 jours plus tôt une première ingestion d'une faible dose de diiododiéthylétain. Ils étaient revenus rapidement à l'état normal. Nous avons remarqué que les petites doses administrées provoquent dans ces conditions des modifications importantes du comportement. Les animaux paraissent inquiets; certains présentent de la dyspnée; le poil est anormalement hérissé. Chez deux souris un œdème instantané est apparu pour l'une sur la tête, pour l'autre à l'épaule. Ces observations traduisent un état de sensibilisation, ce qui peut représenter un facteur aggravant de la toxicité du diiododiéthylétain. En conséquence, s'il est commode de pratiquer une seule ingestion chez la souris cette expérimentation se trouve sans grande signification quant aux effets du médicament chez l'homme pour lequel la dose n'est jamais unique. Pour l'homme les doses sont répétées pendant 10 jours et dans certains cas des semaines. La dose unique est totalement inopérante pour mettre en évidence les phénomènes de sensibilisation et naturellement encore moins d'accumulation. Or ces phénomènes sont responsables d'accidents mortels observés au cours de diverses thérapeutiques classiques.

Effets physiologiques du diiododiéthylétain Van der Kerk. A l'exception des réactions œdémateuses les symptômes observés ont été identiques à ceux du diiododiéthylétain préparé le 21-7-54 mais à la condition de donner des doses doubles.

Effets physiologiques du diiododiéthylétain préparé le 23-10-54. L'activité physiologique de ce produit se place entre celle des deux précédents. La détermination de la DL_{50} de cet échantillon de diiododiéthylétain a donné une valeur d'environ 50 mg/kg.

Effets physiologiques du tétraéthylétain. — Tous les effets décrits pour le diiododiéthylétain chez la souris ont été reproduits avec le tétraéthylétain utilisé aux mêmes doses et dans les mêmes solvants. Dans les conditions des essais réalisés, le diiododiéthylétain préparé le 21-7-54 et le tétraéthylétain ont une action toxique du même ordre de grandeur.

Effets physiologiques du triiodoéthylétain et du tétraiodoéthylétain. Le triiodoéthylétain et le tétraiodoéthylétain possèdent une activité physiologique moindre que celle du diiododiéthylétain.

Effets physiologiques du diéthyloxyde étain. Le diéthyloxyde étain réalise les mêmes signes d'intoxication que le diiododiéthylétain. Son activité physiologique est environ deux fois plus élevée que celle du diiododiéthylétain.

TABLEAU VIII

Tétraéthylétain.

Huile d'olive			Isolinoléate d'éthyle			Eau		
Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux
3	100	10	3	100	10			
1	40	10	1	60	10	1	20	10
0,15	0	10	0,15	10	10	0,15	0	10

TABLEAU IX

Triiodoéthylétain *Tétraiodoétain* *Diéthyloxyde étain.*

Isolinoléate d'éthyle			Isolinoléate d'éthyle			Isolinoléate d'éthyle		
Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux
						6	100	10
3	20	10	3	20	10	3	90	10
1	30	10	1	0	10	1	70	10
0,5	0	10				0,5	30	10

Effets physiologiques des dérivés triéthylés de l'étain. — Le monoiodotriéthylétain et le triéthylhydroxydétain provoquent des troubles caractéristiques de l'équilibre. Ces corps sont beaucoup plus actifs que le diiododiéthylétain, environ cinq fois plus.

Effets physiologiques de l'hexaéthylétain. — L'hexaéthylétain provoque également des troubles de l'équilibre. Son activité physiologique est légèrement supérieure à celle des dérivés triéthylés de l'étain.

Les résultats de l'expérimentation physiologique faite sur la souris blanche avec quelques dérivés organiques de l'étain sont résumés dans les tableaux VIII à XIII.

TABLEAU X

Iodotriéthylétain *Triéthylhydroxydétain* *Hexaéthylétain*

Isolinoléate d'éthyle			Isolinoléate d'éthyle			Isolinoléate d'éthyle		
Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux
3	100	10				3	100	10
			1,5	100	10			
1	80	10				1	100	10
0,5	50	10	0,5	80	10	0,5	100	10
0,25	50	10	0,25	60	10	0,25	70	10
0,1	40	10	0,1	0	10	0,1	0	10

TABLEAU XI

Diiododiéthylétain 21-7-54

après

rectification action air et lumière chauffage

Isolinoléate d'éthyle			Isolinoléate d'éthyle			Isolinoléate d'éthyle		
Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux
1	50	10	1	50	10	1	50	10
0,5	30	10	0,5	30	10	0,5	20	10

TABLEAU XII

Diiododiéthylétain 21-7-54

Huile d'olive			Eau			Huile de vaseline		
Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux
3	100	10						
1	60	10	1	100	10	1	30	10
			0,5	25	20	0,5	20	10
0,15	20	10	0,15	20	10	0,15	10	10

TABLEAU XIII

Diiododiéthylétain VAN DER KERK

Huile d'olive			Isolinoléate d'éthyle			Eau		
Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux	Doses en mg par souris de 20 g	Mortalité %	Nombre d'animaux
12	100	10	12	100	10			
6	100	10	6	100	10			
3	60	10	3	80	10			
2	50	10	2	50	10	2	100	10
1,5	30	10	1,5	30	10	1	80	10
0,5	0	10	0,5	0	10	0,5	20	10

F. — TOXICITÉ POUR LE RAT.

En 1955, STONER, BARNES et JANET I. DUFF [167] étudient la toxicité des composés alcoylétain principalement sur le rat. Les expériences exécutées sur des rats blancs recevant le régime N R C 41 (BRUCE et PARKES) comportent des essais de toxicité aiguë et de toxicité chronique.

1) *Toxicité aiguë.*

Le *sulfate de triéthylétain* est toléré par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg de poids, mais 10 mg par kg sont fatals en quatre jours et des doses plus élevées causent la mort immédiate-

ment. La DL_{50} après une semaine est de 5,7 mg/kg. Le sulfate de triéthylétain est moins efficace par voie sous-cutanée. Par application cutanée de 25 mg/kg, tous les sujets sont malades et un quart meurent.

Après injection intrapéritonéale de 10 mg/kg de sulfate de triéthylétain, les signes apparaissent dans les 30 minutes : faiblesse généralisée avec pattes postérieures traînantes. Après 3 ou 4 heures, le rat se remet légèrement, puis la faiblesse s'accroît jusqu'à la mort survenant au 3e, 4e jour. Il existe une vasodilatation dans les oreilles.

Le *triméthylétain* est moins toxique. Une dose intrapéritonéale de 8,8 mg/kg de sulfate de triméthylétain équivalant en contenu d'étain à 10 mg/kg de sulfate de triéthylétain n'a pas d'effet immédiat. 24 heures plus tard les rats sont très excités. Au 3e jour, le comportement devient normal pour les trois-quarts des individus qui survivent. La dose léthale du triméthylétain est de 30 mg/kg.

Les doses léthales par voie intrapéritonéale trouvées pour divers composés alcoylétain sont les suivantes :

triéthylétain, tri-n-butylétain : 10 mg/kg,
diméthylétain : 16 mg/kg,
dichlorure de diéthylétain : 15 mg/kg,
diiododiéthylétain : 26 mg/kg,
trichloroéthylétain : 200 mg/kg,
Par voie orale, triéthylétain : 10 mg/kg,
triméthylétain : 30 mg/kg,
diiododiéthylétain : 100 mg/kg.

Bien que par injection intrapéritonéale le diéthylétain et le triéthylétain aient une toxicité du même ordre, les effets sont différents. Avec le diéthylétain, les rats tombent simplement malades et meurent sans présenter de modifications caractéristiques de leur comportement. Les deux composés ont également une réponse différente au B.A.L. Cette médication est antagoniste des effets du diéthylétain mais n'a pas d'action pour le triéthylétain.

2) *Toxicité chronique.*

Avec un régime contenant 20 p.p.m. d'hydroxyde de triéthylétain les rats cessent de prendre du poids et après sept jours apparaît une faiblesse des pattes postérieures. Les rats restent couchés sur le flanc, ils ont froid et ils respirent lentement. Les pattes postérieures se retirent si on pince leur extrémité. Cet état s'accroît pendant trois ou quatre semaines et quelques rats meurent. Reve-

nant au régime normal à ce moment pour certains d'entre eux, les signes d'empoisonnement disparaissent en une semaine, et en quatre semaines les animaux reprennent le poids des témoins. Ceux maintenus au régime contenant de l'hydroxyde de triéthylétain meurent dans la proportion de 50 %. Mais les survivants reprennent du poids et de la force musculaire. Pour ces derniers la guérison s'obtient même en forçant la concentration de triéthylétain à 40 p.p.m. Mais en doublant cette concentration, les animaux perdent du poids et présentent des tremblements musculaires généralisés.

En 1958, Barnes et Stoner [168] ont fait une étude comparative de l'action des dérivés dialcoylés et trialcoylés de l'étain.

Dérivés dialcoylés.

Ils ont particulièrement étudié le *dichlorure de dibutylétain.*

1) *Toxicité aiguë.*

Par voie orale une simple dose de 50 mg/kg dans l'huile d'arachide rend le rat malade pour 24 ou 48 heures, puis il se rétablit. La dose léthale est de 400 mg/kg de poids. Pour trois doses de 50 mg/kg à un jour d'intervalle, un tiers des animaux meurent avant le 6e jour et pour trois doses de 100 mg kg, tous les animaux meurent.

L'injection intrapéritonéale d'une dose de 7,5 mg/kg produit une irritation locale intense et la mort en quelques heures.

L'injection intraveineuse de 10 mg/kg provoque la mort en 18 heures avec congestion et œdème pulmonaire.

L'application cutanée de 10 mg/kg entraîne un œdème sous-cutané avec hyperhémie.

2) *Toxicité chronique.*

Le dichlorodibutylétain ajouté pendant deux mois à la nourriture à la concentration de 20 p.p.m. ne provoque pas l'intoxication. Pour 100 p.p.m. la moitié des animaux sont morts au 2e mois.

Les mêmes auteurs ont poursuivi leur étude avec les autres dérivés dialcoylés de l'étain. Ils indiquent que le di-n-propyle est plus toxique que le diméthyle ou le diéthylétain. De même le dihydropropyle. Le di-n-pentyle est moins toxique que le dibutyle par voie intraveineuse mais produit aussi un œdème pulmonaire. Le di-n-hexyle est plus toxique par voie intraveineuse que le di-n-pentyle mais moins par voie orale ou cutanée. Le di-n-octyle quoiqu'aussi toxique que le dibutyle par voie intraveineuse, n'est

pas toxique par voie orale ou cutanée. A la concentration de 200 p.p.m. dans la nourriture donnée pendant quatre mois à de jeunes rats il n'y a pas eu de retard de croissance ni de lésions.

Dérivés trialcoylés.

Barnes et Stoner [169] ont fait une étude détaillée de la toxicité des dérivés trialcoylés de l'étain. L'acétate de triéthylétain est aussi toxique pour le rat par voie orale que par la voie intraveineuse. La DL_{50} est de 4 mg/kg. Pour l'acétate de triméthylétain, la DL_{50} est de 9 mg/kg. Il existe une différence d'activité entre le tri-iso-propyle et le tri-n-propyle. Le premier ayant une DL_{50} de 44 mg/kg et le second de 118 mg/kg. L'acétate de tributylétain est beaucoup moins toxique par voie orale que l'acétate de tripropylétain. La DL_{50} est de 380 mg/kg. Pour l'acétate de triéthylétain, la DL_{50} par voie intraveineuse est de 6 à 12 mg/kg.

En 1960, Castel, Gras et Beaulaton [170] ont trouvé dans leurs expériences sur le rat que la DL_{50} était voisine de 200 mg/kg pour l'oxyde d'étain diphényle administré per os. Van der Kerk indique pour la toxicité aiguë de l'acétate de triphénylétain :

DL_{50} voie buccale : 125 mg/kg
DL_{50} voie intrapéritonéale : 13 mg/kg
DL_{50} voie intraveineuse : 18 mg/kg.

G. — Toxicité pour le Cobaye.

Barnes et Stoner [171] n'ont pas remarqué d'action toxique générale pour des doses répétées de 50 à 190 mg/kg.

Nous avons procédé à des essais de toxicité du diiododiéthylétain sur le cobaye. Le produit a été donné par ingestion forcée d'une solution dans l'huile d'arachide.

Pour une dose unique de 10 mg/kg, les animaux ne présentent aucune modification de leur comportement et après un ralentissement de la courbe de croissance pendant une semaine l'accroissement pondéral est normal.

Pour une dose unique de 20 mg/kg, il n'est apparu aucun symptôme anormal chez les animaux; à la première semaine un fléchissement du poids est noté, par la suite l'accroissement pondéral est normal.

Pour une dose unique de 60 mg/kg les animaux ont quelques heures plus tard le poil hérissé et sont sans appétit. Le lendemain

apparaît une diarrhée profuse, chez des animaux en état de prostration complète; le poids diminue rapidement. Au 2e jour, les animaux paraissent sans force; ils n'ont pas d'appétit et conservent leur état de prostration; l'amaigrissement se poursuit. Cet état persiste pendant une semaine. Peu à peu les animaux se rétablissent et reprennent leur poids à la fin de la troisième semaine.

Pour une dose unique de 80 mg/kg la mort peut survenir en quelques jours ou le rétablissement s'opérer après une semaine au cours de laquelle il est observé un état de prostration complète et une diarrhée profuse.

Une dose unique de 600 mg/kg détermine en moins d'une demi-heure un coma avec refroidissement. L'animal présente par instants des convulsions, le museau se cyanose et en une heure et demie la mort est certaine. A l'autopsie il est trouvé dans le tube digestif une réaction liquidienne très importante ainsi qu'une hyperhémie. Le foie est légèrement congestionné, de même les zones pyramidales des reins.

H. — Toxicité pour le Lapin.

1) *Essais antérieurs.*

White [172] a effectué des expériences avec l'acétate de triéthylétain. *L'injection sous-cutanée* d'une dose de 5 mg ne détermine qu'une lassitude pendant quelques heures. Le 2e jour, l'injection de 10 mg une certaine excitation. Le 3e jour, l'animal est las et sans appétit. Une nouvelle injection de 5 mg entraîne une excitation puis il se développe progressivement une paralysie. L'animal ne pouvant pas se déplacer correctement ni conserver sa position de repos habituelle. Par instants se manifestent des contractions spasmodiques des extrémités puis la mort survient au milieu de spasmes de plus en plus intenses. Pendant toute la durée de l'expérience, l'animal présente de la diarrhée.

Lors de l'*injection dans la veine jugulaire* de 5 mg l'animal est choqué immédiatement et retrouve son état normal deux heures plus tard. Après 24 heures, l'animal est légèrement raide et semble se paralyser progressivement. Il est mort au 3e jour.

En 1954, Stoner, Barnes, Janet I. Duff [173] ont fait des essais étendus sur le lapin. Le lapin est plus sensible au sulfate de triéthylétain que le rat. Si 1 mg/kg par voie intraveineuse ne donne qu'une faible agitation et un peu de vaso-dilatation, 3 mg/kg sont fatals dans les 24 heures.

Avec 5 mg/kg, la respiration est plus rapide et profonde au

début pour devenir superficielle; l'animal en état de prostration flasque a les vaisseaux des oreilles dilatés, les pupilles contractées, le reflexe cornéen lent. Après quelques heures apparaissent des tremblements involontaires qui s'accroissent réalisant un tableau de convulsions violentes continuelles. Après une heure de convulsions, le lapin meurt.

L'administration intraveineuse de 10 mg/kg détermine la prostration puis les convulsions et la mort dans les 3 heures. Les voies intrapéritonéale et orale nécessitent des doses doubles pour obtenir les mêmes effets.

Le triméthylétain est moins actif.

Les doses léthales indiquées sont de :

60 mg/kg pour le tri-n-éthylétain,
40 mg/kg pour le triphénylétain.

Avec le tétraéthylétain à la dose de 25 mg/kg par voie veineuse, il est observé une accélération de la respiration, une vasodilatation au niveau des oreilles, puis une faiblesse musculaire, et une prostration apparaissant une heure et demie à deux heures plus tard. La suite se déroule comme avec le triéthylétain.

Le chlorure de diéthylétain tue à la dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse. La mort survient sans apparition des signes caractéristiques observés avec le triéthylétain. Le trichlorure de monoéthylétain est beaucoup moins actif que les autres alcoylétain. Même à la dose de 50 mg/kg par voie intraveineuse il ne se produit que des effets de courte durée, hyperactivité respiratoire, vaso-dilatation des oreilles, l'animal se remettant en une heure.

Gras [174] dans sa thèse a soumis trois lapins de 2 kilos à une dose de 90 mg de diiododiéthylétain pur. Il a noté des troubles légers, de l'hypothermie, un manque d'appétit, de la prostration. Aucun des animaux n'est mort. La même expérience réalisée par dissolution du diiododiéthylétain dans la « vitamine F » a donné chez deux lapins les mêmes symptômes : hypothermie, prostration, paraplégie légère des membres postérieurs avec tremblements. Le troisième lapin meurt en 10 h 30 après l'injection dans l'estomac après avoir présenté une hypothermie, une paraplégie des membres postérieurs et antérieurs, des tremblements convulsifs apparaissant 30 minutes avant la mort.

En 1956, Caujolle, Lesbre, Meynier, Saqui-Sannes [175] ont injecté des hydrures de trialcoylétain aux lapins uréthanisés de façon à provoquer la mort dans des temps voisins d'une heure. Ils ont observé une chute tensionnelle progressive dès le début

de la perfusion, concomitante d'une accélération des mouvements respiratoires avec amenuisement de l'amplitude. La paralysie respiratoire s'établit assez rapidement, l'apnée terminale précède toujours l'arrêt cardiaque. Le dérivé éthylé est plus agressif que le dérivé propylé, il provoque une agitation particulière des animaux avec exophtalmie. Les doses léthales en une heure sont d'environ 0,88 à 1 g/kg pour le dérivé éthylé. Les résultats permettent de considérer que l'agressivité de l'hydrure de trialcoylétain est inférieure à celle des dérivés monochlorés et supérieure à celle des dérivés tétraalcoylés.

Barnes et Stoner [176] indiquent que des doses répétées de 25 et 50 mg/kg conduisent à la mort de cinq lapins sur huit en 10 jours.

2) *Expérimentation.*

Nous avons procédé à des essais sur le Lapin avec le produit préparé le 21-7-54.

Deux doses de 20 *mg/kg* ont été données à une semaine d'intervalle; à la suite de la première ingestion l'animal a présenté une activité réduite; il apparaît comme mou et se défend mal. A la 6e heure, le lapin présente un état de somnolence. Le lendemain et par la suite, le comportement est normal; le poids diminue de 100 g. A la suite de la deuxième ingestion le lapin présente un état de somnolence, puis le lendemain retrouve son comportement normal; le poids a subi une nouvelle baisse de même importance que la première. Dans les semaines suivantes, l'animal n'a présenté aucun signe d'intoxication.

Une expérience similaire avec *deux doses de* 40 *mg/kg* a donné les mêmes résultats, l'état de somnolence étant simplement un peu plus marqué.

L'ingestion d'*une dose unique de* 60 *mg/kg* provoque à la 3e heure un état de prostration avec larmoiement des yeux (fig. 41). A la 5e heure, l'animal est affaissé sur ses pattes avant qui sont écartées, tous ses membres sont le siège de violents tremblements. Le rythme respiratoire est très accéléré et l'amplitude de la respiration est faible. Les vaisseaux des oreilles sont très dilatés, le réflexe cornéen est présent. A la 6e heure, le lapin est dans un état de prostration avec grande flaccidité; la respiration rapide est superficielle. L'animal est posé sur le ventre, les membres écartés; à la 7e heure le lapin présente des convulsions violentes et un quart d'heure plus tard meurt.

L'ingestion d'une *dose unique de* 80 *mg/kg* détermine en 3 heures un état de somnolence et un larmoiement des yeux. A la

FIG. 41. — Lapin prostré et larmoyant trois heures après l'ingestion de diiododiéthylétain à la dose de 60 mg/kg.

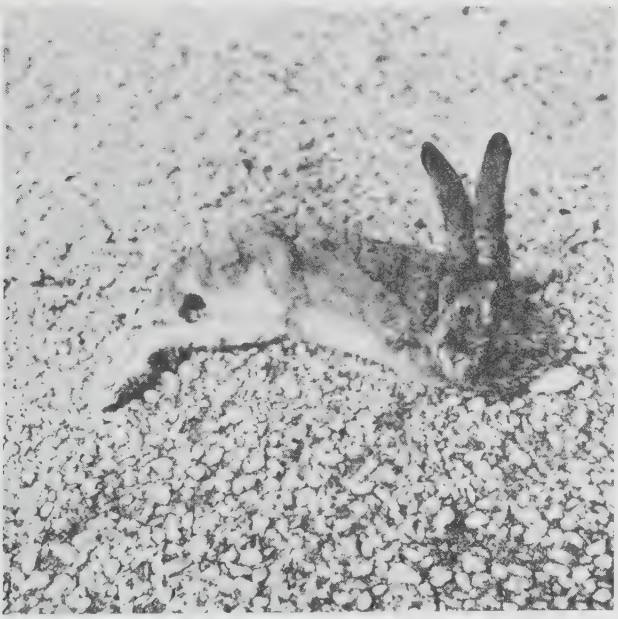


FIG. 42. — Lapin présentant une paralysie des pattes postérieures trois jours après l'absorption de 80 mg/kg de diiododiéthylétain.

5e heure le poil est hérissé, les membres inférieurs sont écartés, l'animal affaissé sur le ventre. Le lendemain l'animal dont l'arrière-train est affaissé ne mange pas, sa respiration est accélérée. Le 3e jour le lapin redresse la tête, les oreilles sont droites, il cherche la nourriture mais ne peut pas se déplacer car son train postérieur est affaissé et paralysé (fig. 42). Le 4e jour, la situation est identique mais l'animal mange un peu. Le 13e jour, le train arrière est toujours affaissé, l'animal prend sa nourriture, mais son poids qui était primitivement de 2,500 kg est tombé à 1,900 kg. Le 15e jour, l'animal commence à se soulever sur ses pattes arrière et le poids commence à croître. Au 17e jour, les pattes arrière sont utilisées normalement.

L'ingestion *d'une dose unique de* 100 *mg/kg* entraîne la somnolence au bout d'une heure. A la 5e heure le lapin offre un poil très hérissé et est incapable de se déplacer malgré les excitations. A la 17e heure, l'immobilité reste complète, la respiration est accélérée, superficielle; par instants les membres sont le siège de tremblements violents. A la 8e heure l'animal meurt.

I. — Toxicité pour le Chien.

Dès 1869 Jolyet et Cahours [177] ont décrit le tableau de l'intoxication des *dérivés tristannéthyles* chez le chien. Ils ont indiqué que pour produire les effets de cette intoxication avec survie de l'animal, il fallait injecter sous la peau 5 à 10 cg de sulfate de tristannéthyle pour un chien de taille moyenne. Les auteurs relatent qu'après des cris aigus de douleur dus à l'irritation locale, le premier phénomène qui se manifeste chez l'animal est une sorte d'ivresse; sa démarche devient chancelante, il titube et tombe à chaque pas, le plus souvent sur le train postérieur dont la faiblesse est surtout marquée. Bientôt l'animal ne peut plus se tenir sur ses pattes et se couche sur le flanc, plongé dans un sommeil profond. Dans cet état de stupeur, l'animal conserve sa sensibilité, ses mouvements réflexes; après quelques heures se manifestent quelques convulsions fibrillaires des muscles des pattes, puis elles augmentent et deviennent de véritables convulsions cloniques. Jolyet et Cahours [178] ont obtenu les mêmes résultats avec le *péréthylure d'étain*, sans avoir déterminé exactement la dose toxique.

En 1881, White [179] a essayé l'acétate de triéthylétain. Après l'injection sur un chien de taille moyenne dans la veine saphène de 25 mg en solution dans 5 ml d'eau, l'animal réagit par des mouvements désordonnés, crie, évacue urine et matières. Après quelques secondes, il y a un arrêt complet de la respiration et le cœur n'est

plus perceptible. Soumis à la respiration artificielle, une heure plus tard, l'animal est excitable et présente de petits soubresauts. Ultérieurement, il vomit et présente une exonération intestinale abondante. A la 6e heure l'animal semble avoir retrouvé son état normal; le lendemain, une injection identique détermine des manifestations semblables mais plus violentes; quelques jours plus tard, existe une nécrose importante des tissus au point d'injection.

Dans une autre expérience, il est injecté 50 mg d'acétate de triéthylétain dans la veine saphène d'un petit chien; les symptômes observés sont les mêmes que précédemment, ainsi qu'à la suite d'une deuxième injection de 25 mg le lendemain. Le chien est alors épuisé, sans appétit, ne peut se tenir debout, ses pattes de derrière sont affaissées, la paralysie devient totale, on note des mouvements convulsifs des muscles de la face et des paupières, et l'animal meurt.

J. — Toxicité pour le Singe.

Les essais sur les grenouilles, les souris, les rats, les cobayes, les lapins et les chiens, permettent simplement de définir les doses toxiques pour ces animaux, mais ne fournissent pas de renseignements précis sur les signes cliniques que l'on pourrait observer chez l'homme. L'expérimentation sur le singe, généralement plus fructueuse à ce point de vue, a été réalisée dans le but d'observer si le comportement global de cet animal vis-à-vis du diiododiéthylétain était comparable à celui des sujets humains. Non seulement les réactions des singes aux substances douées d'une activité physiologique sont proches de celles des hommes, mais les études de la localisation des produits toxiques dans les organes du singe et de l'homme montrent le plus souvent une analogie frappante. Nous avons essayé de vérifier s'il en était ainsi également pour le diiododiéthylétain chez le Macacus ecaudatus. Tous les animaux ont été observés pendant une période préliminaire, les expériences n'ont débuté qu'après avoir reconnu leur parfaite adaptation. Nous avons choisi de bonnes conditions de température et de lumière dans une salle de l'Institut Médico-Légal. La nourriture végétarienne très variée (bananes, oranges, carottes crues, riz cuit, noisettes, cacahuètes) a été donnée par les mêmes personnes qui avaient acquis la confiance des animaux. Nous avons donné le diiododiéthylétain en solution huileuse mélangée à de la carotte râpée. Cette nourriture était offerte à l'animal à jeun. Ce mode d'administration le plus simple, n'a été employé qu'après l'échec de la distribution de diiododiéthylétain au moyen d'une pipette. Cette opération était devenue très laborieuse dès le 2e jour, d'ailleurs, les singes avaient pris

l'habitude de se faire vomir par introduction des doigts dans la gueule à la fin de l'opération, pour rejeter une solution d'odeur et de goût désagréables.

SINGE 1

Le poids de ce singe est de 2,700 kg.

Cet animal reçoit tous les deux jours 27 mg de produit préparé le 21-7-54, soit 10 mg/kg. Pendant les trois premières semaines le comportement de l'animal n'est pas modifié; il est vif, toujours agressif quand il est taquiné; il est très difficile de le reprendre pour le mettre en cage. Au cours de la 3e semaine, il est noté une perte de l'appétit ainsi qu'une grande fatigabilité, ce qui permet de capturer l'animal très facilement. L'animal offre à la fin du premier mois une tendance à la somnolence, ses yeux sont moins vifs, moins mobiles.

A la 6e semaine, l'animal reste le plus souvent allongé et 2 jours avant la mort qui survient au 49e jour, l'animal reste sur le flanc, redressant avec difficulté la tête par instants. Dans la dernière semaine il n'a pas été donné de diiododiéthylétain.

SINGE 2

Le poids de l'animal est de 2,200 kg.

La quantité de diiododiéthylétain donnée tous les deux jours, sous forme d'une solution huileuse est de 22 mg, soit 10 mg/kg.

Comme précédemment, au cours des trois premières semaines, il n'est pas relevé de modifications du comportement de l'animal.

Le singe a bon appétit, joue avec son congénère; la vivacité est extrême et l'appétit très bon.

Au cours de la 4e semaine, l'animal prend un air maussade, il paraît amaigri; l'appétit est restreint et la fatigabilité musculaire est importante.

Au 35e jour, les yeux de l'animal sont ternes, les gestes sont lents; il n'y a pratiquement plus de gestes de défense et l'animal reste le plus souvent couché. L'animal ne présente pas de paralysie, mais ses réflexes sont diminués (fig. 43).

Au 40e jour, s'installe le coma, et le lendemain la mort survient.

SINGE 3

L'animal possède un poids de 5,500 kg.

Il lui est donné chaque jour 275 mg de diiododiéthylétain, soit 50 mg/kg.

Au 4e jour, l'activité de l'animal se ralentit. Le changement d'attitude de l'animal fait paraître un état de souffrance.

Au 6e jour, le singe a perdu tout appétit.

Fig. 43. — Singe au trente-cinquième jour de traitement par le diiododiéthylétain (21-7-1954) à la dose de 10 mg/kg tous les deux jours. La mort suiviendra six jours plus tard.

Presque toujours allongé, il se redresse parfois pour quelques secondes, puis il retombe. Cependant il ne reste pas en place, il se traîne dans le fond de sa cage, toutes les 30 secondes, il pousse des petits cris. L'animal n'est pas paralysé, ses réflexes sont normaux. La respiration paraît normale.

Au 7e jour, l'animal entre dans le coma et meurt (fig. 44).

A l'autopsie, le caractère dominant est l'œdème cérébral, qui donne une consistance dure à la matière cérébrale (fig. 45 et 45 bis).

SINGE 4

Le poids de l'animal est de 6 kg.

La quantité de diiododiéthylétain donnée chaque jour est de 18 mg, soit 3 mg/kg.

L'animal supporte cette dose sans apparition de signes particuliers pendant un mois.

A la 5e semaine, l'animal offre une fatigabilité musculaire très nette; il n'y a pas de paralysie, ni de modification des réflexes. L'animal a perdu une livre.

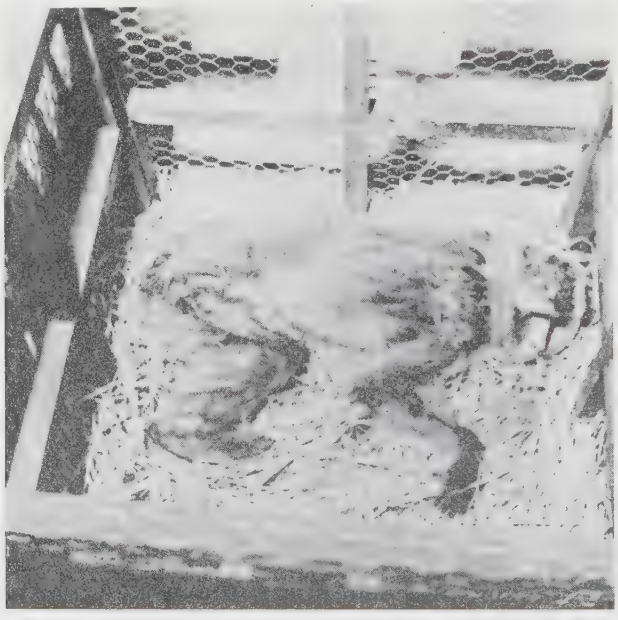


Fig. 44. — Singe entré dans le coma au septième jour de traitement par le diiododiéthylétain (21-7-1954) à raison d'une dose quotidienne de 50 mg/kg.

Au cours des 5e et 6e semaines, le singe paraît moins enjoué, son regard est moins vif, il garde cependant toutes ses réactions de défense.

L'animal est tué au 45e jour par injection d'air intracardiaque.

SINGE 5

Le poids de l'animal est de 3,5 kg.

La quantité de diiododiéthylétain donné chaque jour est de 17,5 mg, soit 5 mg/kg.

L'animal ne présente pas de modification de son comportement pendant les 10 premiers jours. Par la suite sa fatigue musculaire devient fort importante. Le singe a retrouvé ensuite toutes ses réactions de défense.

Fig. 45. — Cerveau turgescent comprimé dans la boîte crânienne et laissant écouler une importante quantité de liquide d'œdème.

Fig. 45. *bis.* — Œdème cérébral d'un singe mort après 7 jours de traitement par le diiododiéthylétain (21-7-54) renfermant quelques pour cent de monoiodotriéthylétain.

L'animal est sacrifié au 30e jour.

Ses organes ont été réservés pour une étude anatomopathologique.

SINGE 6

Le poids de ce singe est de 2,5 kg.

Cet animal est soumis à une ingestion journalière de 0,50 g d'un mélange à parties égales de poudre d'étain et d'oxyde stanneux. Le traitement dure 15 jours. Au cours de cette période, il n'est pas relevé de modification du comportement de l'animal. L'animal est alors sacrifié par électrocution.

Les teneurs en étain trouvées dans les organes et liquides biologiques * des 5 singes sont rassemblées dans le tableau XIV.

TABLEAU XIV.

Etain en mg/kg.

Organes	Singe 1	Singe 2	Singe 3	Singe 4	Singe 6
Cerveau	13,65	11,25	25	21,3	0
Poumon	10,75			9,75	
Sang	11				
Foie	12,8	12,6	12,2	12,45	2,9
Rein	14	8,85	18,75	11,3	2,5
Urine		2,55	9,2		
Bile			25,5		

L'expérimentation chez le Singe montre du point de vue toxicologique, la concordance parfaite des résultats avec ceux obtenus chez l'homme (Tableau XXIII). Les doses d'étain retrouvées dans les cerveaux sont exactement du même ordre de grandeur. Les teneurs en étain des organes des singes donneraient pour les échantillons moyens, des valeurs identiques à celles des cadavres humains, car il faut tenir compte que le tube digestif, peu riche en étain par suite de l'interruption de l'ingestion plusieurs jours avant la mort, représente toujours une proportion importante de l'échantillon moyen.

Les singes meurent donc comme les hommes, avec les mêmes quantités d'étain fixées dans les organes.

Si pour atteindre ce but il est nécessaire que la dose ingérée

(*) Les poumons des singes 2, 3, 6 ont été réservés en totalité pour l'anatomopathologie dont les résultats ne figurent pas dans ce travail.

soit plus élevée chez le singe, il n'y a pas là un fait exceptionnel en Toxicologie, car l'on sait combien les facultés de résorption des intestins animaux sont variables avec les espèces et même avec les individus. Il est courant de rencontrer des ingestions massives de toxiques, et de constater que certains individus ne ressentent aucun inconvénient, car leur intestin était présentement inapte à résorber le toxique.

Seule importe la quantité de toxique qui passe dans l'économie générale, et non celle ingérée, dont une partie sera modifiée par le milieu intestinal et une autre éliminée par les fécès.

Nous avons déjà signalé l'importance de ce fait lors des essais de toxicité effectués sur la souris en donnant le diiododiéthylétain dissous dans le volume exagéré de 0,5 ml de véhicule par souris, ce qui représente pour un homme un litre 1/2 d'huile. L'intestin placé dans des conditions aussi anormales ne résorbe pas tout le toxique, et l'activité physiologique trouvée n'a donc pas de signification.

De même l'intestin se trouve dans l'impossibilité de résorber des produits insolubles ou peu solubles, comme le sont la poudre d'étain et l'oxyde stanneux. Cette faible solubilité explique l'innocuité de ces substances.

Ces faits classiques imposent la plus grande prudence, lors de l'introduction en médecine humaine d'une substance plus soluble dans les lipides et l'eau, et offrant par conséquent une plus grande activité physiologique.

CHAPITRE III

TOXICITÉ POUR L'HOMME

I. — TOXICITÉ DE L'ÉTAIN ET DE SES DÉRIVÉS MINÉRAUX

Les intoxications humaines, toutes accidentelles, sont d'origine professionnelle ou médicamenteuse. Si l'étain provoque des pneumoconioses, il ne donne pas lieu par inhalation à des intoxications générales. En 1956, Bar [180] publie un accident dû au protoxyde d'étain; il s'agit d'un homme âgé de 25 ans, porteur depuis six semaines d'un ténia saginata, qui prend 18 dragées par jour pendant 11 jours, d'un ténifuge à base de protoxyde d'étain. Cet homme jusque-là parfaitement bien portant, est pris de vomissements répétés et pénibles, d'une diarrhée dysentériforme très marquée avec une céphalée importante en casque, des crampes éparses presque constantes, une soif intense. Les malaises s'accentuent entraînant même des pâleurs et des sueurs avec menace de syncope. L'examen ne révèle aucune symptomatologie pulmonaire, aucune atteinte cardiovasculaire, aucune manifestation abdominale ni intestinale, autre qu'une barre douloureuse épigastrique sans aucune défense. L'examen neurologique ne montre aucune atteinte. Les urines sont peu abondantes, 210 ml et contiennent 0,25 g/litre d'albumine, ainsi que des cylindres granuleux et granuloleucocytaires abondants. L'urée sanguine est à 1,16 g/litre. Sous l'influence de la thérapeutique, la diurèse s'accroît, l'azotémie diminue et trois semaines plus tard, l'albumine a complètement disparu des urines, le culot urinaire est redevenu normal. L'auteur conclut que l'on est en présence d'une néphropathie tubulaire, le sujet n'ayant

aucun état rénal antérieur, la recherche de l'albumine dans ses urines ayant été effectuée peu de temps avant la prise du médicament. Par ailleurs, il n'est survenu aucune infection rénale ou aucune infection générale susceptible de léser le rein, en outre, il n'avait été pris aucune médication, aucun aliment nocif. L'auteur rappelle qu'en 1943, J. Seifter et Rambousek [181], parlant des injections intraveineuses de citrate mixte de sodium et d'étain, disent que l'étain quitte rapidement le sang et que la distribution dans les organes est celle du bismuth, les reins retenant l'étain le plus longuement. L'auteur rappelle également qu'en 1948 Sollmann, dans le Manual of Pharmacology écrit :

> « lorsque les sels solubles sont injectés par voie sous-cuta-
> « née, l'élimination se produit lentement pour la majeure
> « partie par le tractus digestif, quelque peu par les urines
> « produisant des lésions rénales marquées. »

L'auteur conclut de cette observation que même avec une posologie correcte, par le jeu capricieux et imprévisible d'une déficience parenchymateuse, les médications réputées atoxiques peuvent donner lieu à des incidents et même à des accidents générateurs d'intoxications excessivement dangereuses.

II. — TOXICITÉ DES DÉRIVÉS ORGANIQUES DE L'ÉTAIN

1) Intoxications individuelles.

Si les cas d'intoxication par les dérivés minéraux de l'étain sont l'exception, ils deviennent la règle avec les dérivés organiques. Les premiers cas rapportés par Zeman, Gadermann et Hardebek [182] sont d'ordre professionnel. Un jeune manœuvre de 18 ans, qui manipulait depuis quelque temps du tétraméthylétain et du tétraéthylétain, renverse une petite quantité de tétraéthylétain sur une table et l'essuie avec un chiffon; deux jours plus tard il ressent des douleurs rétrooculaires intenses et vomit à plusieurs reprises. Le pouls est très lent et régulier. Dans les jours suivants, il présente des crises de céphalées intenses à début brusque; huit jours après les premières manifestations, il entre à l'hôpital sans qu'un diagnostic ait été posé; il en sort de même, souffrant toujours de maux de tête et de douleurs oculaires violentes. Après une courte période de rémission de quelques jours, au 13e jour les troubles reprennent et le malade a l'impression de voir comme à travers un voile; l'appétit fait défaut, mais le sommeil est bon. Le sujet présente une instabilité

psychique, motrice, un manque de suite dans les idées et une inaptitude à se concentrer. Pendant des semaines une bradycardie avec hypotonie persiste, objectivée par l'électrocardiogramme ainsi que par des signes cliniques d'instabilité végétative cardiaque, caractérisée par des variations brusques du rythme sinusal au repos, comme cela se produit lors d'impulsions vagotoniques brutales et intenses. A la station debout, l'augmentation de fréquence anormale et les modifications du tracé électrocardiographique peuvent être interprétées comme une réaction sympathicotonique de régulation dépassant son but. Les auteurs interprètent de la même manière l'augmentation d'amplitude tensionnelle qui de 10-8, passe à 16-8 après une épreuve de fatigue légère. Devant l'ensemble des manifestations toxiques, les auteurs rapportent les symptômes isolés à un trouble du système nerveux central, car il n'y a pas d'autres signes neurologiques, ni d'autres manifestations fonctionnelles.

Un collègue de ce malade, qui avait manipulé les mêmes produits, se réveille un matin avec un mal de tête intense et vomit plusieurs fois; ses troubles auraient duré 2 heures environ. Trois semaines plus tard, les troubles réapparaissent associés à des vertiges et durent toute la journée; les jours suivants, il ressent des maux de tête à plusieurs reprises, quelques semaines plus tard une troisième crise se manifeste avec syncope au moment du lever. Les troubles durent quelques jours avec vomissements, douleurs dans la tête à type pulsatoire et vertiges au lever. L'examen clinique ne montre rien. Les auteurs citent le cas d'un chimiste de 38 ans qui, après avoir été en contact avec des composés organostanniques, ressent fréquemment des maux de tête, des nausées, des crises sudorales et des vertiges; tous ces signes ont disparu en évitant le contact des dérivés de l'étain.

Hardebeck, au cours d'expériences chez l'animal a éprouvé, au bout d'un mois, une période de troubles qui durèrent 3 jours et caractérisés par des nausées, une inappétence, une irritabilité particulière et des céphalées. Au cours de cette période s'est manifestée une nette bradycardie et une légère augmentation de l'espace auriculoventriculaire, allant jusqu'à 0,22 seconde et un T surélevé dans toutes les dérivations pour un QT relativement court, ce qui est considéré comme caractéristique des états vagotoniques. En station debout la fréquence du pouls passait à 92 par minute, avec un raccourcissement de l'espace auriculoventriculaire à l'électrocardiogramme (0,7 seconde), une légère élévation de ST en dérivation 1 et 2 avec aplatissement de T2 et une discordance de T3.

Nous avons éprouvé nous-même des céphalées lors de la manipulation prolongée d'un liquide médicamenteux huileux, renfermant du diiododiéthylétain.

Lyle [183] a publié les lésions cutanées produites par les dérivés butylétain chez les travailleurs.

Toutes ces observations montrent de manière concordante que les dérivés organostanniques peralcoyles sont des substances extrêmement toxiques, car elles provoquent par absorption percutanée ou respiratoire des symptômes neurovégétatifs d'origine vraisemblablement centrale, vagotonie intense et paralysie sympathique avec retentissement sur les fonctions circulatoires et digestives.

2) Intoxication collective.

Une intoxication collective s'est produite en 1953 par l'ingestion du produit « diiododiéthylétain » obtenu au moyen de la première technique décrite, et étudiée précédemment. Ce produit instable renfermait principalement du diiododiéthylétain, mais environ dix pour cent de monoiodotriéthylétain et un peu moins de triiodoéthylétain. L'administration de ce médicament a réalisé une véritable expérience humaine. Quelques cas ont fait l'objet de publications du point de vue clinique ou anatomopathologique.

Du point de vue clinique, 11 cas ont été publiés par Cossa et ses collaborateurs [184], 4 cas par Fontan et ses collaborateurs [185, 186], 2 cas par Grossiord et ses collaborateurs [187], 1 cas par Gayral, Lazorthes et Planques [188], 1 cas par Rouzand [189] et Lutier [190]. Les atteintes oculaires ont donné lieu aux publications de 4 cas par Pesme [191] et 2 cas par Druault-Toufesco [192]. L'étude histologique du système nerveux a été faite dans 4 cas par Gruner [193].

L'étude clinique et toxicologique d'un cas a été présentée par Rondepierre, Truhaut, Guilly, Hivert et Barande [194]. Les auteurs en ont exposé le triple intérêt :

Intérêt neurologique : atteinte encéphalitique à type d'hypertension intracrânienne grave et évolutive, ayant pu orienter au départ vers une solution neurochirurgicale, issue favorable, survenue spontanément, sans séquelles;

Intérêt médico-légal : difficultés diagnostiques en l'absence de toute notion de toxicité du médicament en cause;

Intérêt toxicologique : multiples hypothèses que soulève cette intoxication.

L'ensemble des cas, plus de deux cents, a été étudié avec la plus grande minutie par Alajouanine, Derobert et Thiefry [195]. Pour ces malades ont été connus la quantité de médicament administrée, le tableau clinique avec son évolution, les thérapeutiques instituées et l'analyse des viscères a été faite dans

101 cas. Pour plusieurs observations il a été procédé à des constatations anatomiques *in vivo* ou *post-mortem*. Ces auteurs ont pu ainsi apporter une description très complète et très précise de l'aspect clinique et de l'évolution de ces états qui résultaient d'un œdème cérébro-médullaire pur.

Les symptômes et signes majeurs de cette intoxication sont représentés par :

des signes fonctionnels : céphalées, vomissements, photophobie, rétention d'urine, vertiges, douleurs abdominales;

des signes généraux : hypothermie, bradycardie, amaigrissement massif, altération de la conscience et du psychisme;

des signes proprement neurologiques : convulsions, signes méningés, diverses paralysies, dont les paraplégies.

Le fond d'œil est sans changement deux fois sur trois.

Le liquide céphalo-rachidien est normal huit fois sur dix. L'électroencéphalogramme ne décèle que des signes de souffrance diffuse.

Au premier rang des *symptômes fonctionnels* se place la céphalée constante, précoce, intense et durable.

Les vomissements existent dans 73 % des cas, rarement avec le caractère brutal en fusée que l'on rencontre dans les méningites, plus souvent répétés, voire incessants au point d'aller jusqu'à une émission de sang et entraîner un état grave de déshydratation dans 12 % des cas.

La constipation a été signalée dans 15 % des cas et un état diarrhéique dans 4 % des cas.

Les vertiges ont été signalés dans 18 % des cas. La photophobie a été rencontrée dans un tiers des cas. Les troubles urinaires ont attiré l'attention dans 23 % des cas, ils consistaient essentiellement en rétention d'urine transitoire, durable, permanente.

Parmi les *signes généraux*, l'absence de fièvre est quasi constante et même dans 6 % des cas s'est manifestée de l'hypothermie. Les 6 % de cas avec élévation de température s'expliquaient par une maladie fébrile existant avant l'ingestion du médicament. Dans 22 % des cas a été observé un ralentissement du pouls, sans arythmie. La tension artérielle est généralement normale. L'amaigrissement constitue un signe des plus importants en raison de sa précocité et de sa rapidité.

Les troubles de la conscience et du psychisme existent dans 70 % des cas, mais ils sont plus fréquents et plus graves chez les sujets qui devaient succomber ou garder des séquelles; des pertes brusques de la conscience se sont produites dans 8 % des cas. La somnolence existe chez 13 % des malades. L'obnubilation a été

notée chez 6 % des malades, de même la torpeur; 3 % ont présenté un subcoma ou un coma vigile et 22 % des malades ont sombré dans le coma complet en quelques heures ou en quelques jours. Les troubles de la conscience ont représenté le meilleur indice de la gravité de la maladie, puisqu'un seul malade arrivé aux limites du coma a été guéri.

Un grand nombre de malades ont insisté sur la sensation d'asthénie et chez ceux qui ont guéri, l'asthénie fut le symptôme le plus durable, plusieurs mois parfois. Les modifications du psychisme, de l'humeur et du caractère ont été nombreuses; dans 5 % des cas ont été observées des manifestations délirantes. L'aphasie a été notée dans 5 % des cas; 12 % des malades ont présenté des convulsions.

Les auteurs font remarquer qu'il n'a pas été constaté généralement d'anomalie dans les signes de l'examen clinique. C'est ainsi que dans le groupe des malades décédés, 51, soit sensiblement la moitié ne présentaient aucune anomalie clinique d'orientation, que dans le groupe des séquelles, 6 malades ne présentaient à la période d'état aucun signe qui les laissaient prévoir et que dans le groupe des 65 sujets qui devaient guérir, 46 ne présentèrent aucune anomalie neurologique au cours de l'évolution, malgré l'étalement sur plusieurs mois de la maladie et de la convalescence. Ces quelques chiffres expliquent, une fois de plus, les difficultés de diagnostic. Le syndrome méningé clinique a été signalé dans 37 % des cas. Les paralysies transitoires durant 5 ou 6 heures ont été assez fréquemment rencontrées; les paralysies durables intéressent un seul membre ou les membres supérieurs et inférieurs du même côté (6 hémiplégies) exceptionnellement les 4 membres, mais surtout les 2 membres inférieurs. La paraplégie durable, mais curable, s'est manifestée dans 17 % des cas. A côté des accidents moteurs principaux, il a été observé 3 cas de paralysie faciale, 4 cas de paralysie de la déglutition, 2 cas de paralysie des muscles du cou.

Le fond d'œil a été examiné dans 55 % des cas et deux fois sur trois l'examen a montré un état normal. Le fond d'œil est resté normal chez 38 malades, sur les 48 qui devaient décéder. En cas d'anomalie, il s'est agi seize fois de congestion d'œdème léger, treize fois d'œdème net, cinq fois seulement de stase, quatre fois d'atrophie optique aiguë ou suraiguë; la ponction lombaire a été pratiquée chez 80 malades et a donné lieu à l'examen de 88 liquides; le liquide a été normal soixante-treize fois; les anomalies ont consisté en une simple réaction cellulaire ou réaction cytoalbuminique. L'étude de 40 examens électro-encéphalographiques a montré que 5 d'entre eux étaient normaux bien qu'il s'agisse deux fois de paraplégie, une fois d'une forme mortelle en 8 jours. Dans tous les autres

cas, se retrouvent les mêmes anomalies à quelques nuances près, raréfaction ou disparition du rythme de base, ondes lentes constantes ou par bouffées, anomalies diffuses sans localisation precise. Ces signes sont ceux d'une souffrance cérébrale diffuse.

L'évolution de l'intoxication a été très variable; une évolution favorable s'est faite chez 84 malades. Le stade aigu a duré en moyenne 1 mois, 2 mois. L'ensemble des symptômes a diminué progressivement, mais avec des reprises de céphalées et d'asthénie qui a rendu la convalescence longue. L'incapacité de travail atteignit 8 à 10 mois.

24 malades ont présenté des séquelles qui peuvent se classer en accidents paralytiques, en séquelles oculaires et en séquelles psychiques et intellectuelles. Parmi les accidents paralytiques se trouvent 6 observations de paralysie, paraplégie, d'une exceptionnelle gravité. La paraplégie est apparue chez des malades comateux ou subcomateux présentant des signes d'excitation psychique, des troubles végétatifs, des signes d'atteinte des nerfs crâniens; l'apparition s'est faite entre le 4e et le 14e jour. La paraplégie est apparue dans 16 % des cas, pour la moitié l'aboutissement a été la mort. En dehors des 6 cas graves, la survie des malades a permis d'observer les caractéristiques des paraplégies : brusquerie de l'installation, caractère massif des paralysies qui atteignent les muscles abdominaux et les muscles respiratoires, paraplégie flasque avec abolition des réflexes tendineux et cutanés, signes de spasmodicité (cette anomalie s'explique par la nécrose médullaire sous-jacente à la lésion), les troubles sensitifs sont massifs, les troubles sphinctériens sont installés d'emblée, les troubles trophiques ont succédé très rapidement à l'interruption physiologique de la moelle épinière; ces 6 malades ont pu survivre, mais à la faveur de soins hautement spécialisés (Dr. Grossiord).

Les séquelles oculaires consistent en paralysie définitive de la musculature extrinsèque du champ visuel, et en diminution de l'acuité visuelle. Un malade a vu s'installer en 24 heures une cécité bilatérale définitive.

Les séquelles psychiques et intellectuelles se manifestent par des céphalées : une inaptitude au travail, l'asthénie, une diminution d'attention, de mémoire, une angoisse, un état d'anxiété.

La mort est survenue chez la moitié des malades par aggravation progressive des symptômes précédents dans les circonstances suivantes : 38 malades ont succombé dans le coma, 8 au cours de crises convulsives ou de crises de contractures, 20 au cours de syncopes brutales.

Dans 28 cas de mort, il est décrit une faillite respiratoire subite ou une défaillance circulatoire suraiguë malgré les moyens mis

en œuvre : respiration artificielle, poumon d'acier, intubation trachéale, trachéotomie, injection intra-cardiaque. Il s'est produit brusquement une apnée sans arrêt des battements cardiaques ou accès de cyanose avec arrêt respiratoire secondaire ou bien la respiration du malade est devenue brusquement irrégulière avec des pauses. Les auteurs interprètent ces troubles respiratoires et circulatoires comme une manifestation d'un trouble neurologique profond et non comme la conséquence d'une complication pulmonaire de la maladie. Il s'agit en vérité de troubles fonctionnels mortels par atteinte des centres bulbaires de la commande respiratoire. Il faut d'ailleurs noter que les troubles respiratoires s'associent souvent à d'autres perturbations végétatives témoignant de la souffrance simultanée d'autres centres nerveux; le collapsus vasculaire avec effondrement tensionnel est signalé quatre fois. Trois fois c'est une hypertension artérielle montant à 20 et plus dépassant même les possibilités d'enregistrement de l'appareil; dans certaines observations la preuve d'un déréglement métabolique est apportée par la présence de sucres dans l'urine ou augmentation notable du taux du sucre dans le sang.

Les auteurs concluent que cette intoxication collective par un sel organique de l'étain permet de préciser avec une rigueur expérimentale le tableau clinique correspondant à l'œdème cérébro-médullo-méningé. Ils ajoutent qu'aucune thérapeutique visant à éliminer le toxique n'a eu d'action : qu'aucune thérapeutique médicale tendant à diminuer l'hypertension intra-cranienne n'a également eu d'action et que seule la décompression chirurgicale par un volet a été utile puisque tentée huit fois dans des conditions dramatiques, elle a sauvé six malades d'une mort certaine.

Cossa [196] et ses collaborateurs ont rassemblé 11 observations d'intoxication par le Stalinon et ont présenté 9 résultats d'examens électro-encéphalographiques et 4 résultats d'examens anatomo-pathologiques. Six des malades qui ont eu un électro-encéphalogramme sont morts. Au stade aigu d'un état grave caractérisé par des vomissements, céphalées, de l'inconscience, signes d'hypertension cérébrale, œdème ou stase papillaire, il a été observé un tracé lent extrêmement perturbé avec de nombreuses bouffées lentes de très haut voltage. Les stimulations lumineuses et psycho-sensorielles provoquent suivant l'état du malade, tantôt des réactions d'arrêt, tantôt des réactions d'éveil. Il est remarquable que lorsque des enregistrements multiples ont été faits, ils ont montré des variations considérables d'un jour à l'autre. La désintégration bioélectrique se poursuit dans 5 cas jusqu'à la mort. On peut assister toutefois à une normalisation progressive du tracé en relation avec une amélioration de l'état général et de la conscience et allant

de pair avec une régression des signes d'hypertension cérébrale jusqu'à la guérison. Toutefois, chez une malade le tracé légèrement perturbé et symétrique persista sans signes cliniques encore quatre mois après le début de l'intoxication. Une autre malade chez laquelle le tracé était redevenu normal, se plaignait encore deux mois plus tard de troubles subjectifs. Il semble qu'il y ait un certain parallélisme entre le degré des troubles de la conscience et celui des perturbations bio-électriques.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DES VARIATIONS DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DES MILIEUX BIOLOGIQUES AU COURS DES INTOXICATIONS

Urine.

Frouin [197] a donné les quantités d'étain retrouvées dans les urines de 24 heures de deux chiens ingérant 2 g d'oxyde d'étain ou d'étain métallique (Tableau XV).

Tableau XV

Oxyde d'étain en g chien de 15 kg	Étain métallique en g chien de 9 kg
0,024	0,083
0,020	0,080
0,080	0,068
0,092	0,080
0,032	0,030
0,080	0,049
0,068	0,059
Moyenne : 0,056 g en 24 h	Moyenne : 0,064 g en 24 h

Comme il a été obtenu des résultats identiques en faisant ingérer un gramme et même 0,50 g de métal ou d'oxyde, Frouin admet que dans ces limites la quantité absorbée est indépendante de la quantité ingérée; elle dépend seulement du pouvoir solvant du tube digestif. L'élimination par l'urine continue longtemps après

l'ingestion de l'étain. Ainsi chez deux animaux auxquels on avait fait ingérer de l'étain pendant 7 jours, il a été retrouvé 18 mg d'étain dans l'urine de 24 heures, 27 jours après la dernière ingestion. Pour une ingestion de 4 g d'étain en 7 jours, il a été éliminé dans le même temps 476 mg d'étain par l'urine. L'élimination urinaire qui se poursuit pendant plusieurs semaines montre qu'une partie de l'étain se trouve dans les humeurs et les organes.

Kehoe, Cholak et Story [198] ont donné pour les teneurs en étain des urines de différents groupes d'individus les valeurs figurant au tableau XVI :

Tableau XVI

Désignation	Français	Mexicains	Américains	Autres groupes
Étain en mg/litre d'urine	0,00	0,009	0,018	0,011

Caujolle et ses collaborateurs [199] ont montré qu'au cours d'expérimentations avec le tétraéthylétain marqué, l'urine se charge rapidement de façon appréciable, cependant le blocage rénal sévère qui survient précocement au cours des intoxications suraiguës ne permet pas des décharges urinaires massives.

Fécès.

L'étain et les oxydes d'étain s'éliminent en majeure partie par les fécès.

Stoner, Barnes et Janet I. Duff [200] relèvent que l'administration au rat par voie orale des dérivés alcoylés et phénylés en solution dans l'huile conduit à une excrétion par les fécès d'une proportion considérable des produits, ce qui peut expliquer leur faible toxicité.

Caujolle et ses collaborateurs signalent que grâce à l'excrétion vicariante par les glandes du tractus digestif (salive et bile) une élimination plus importante que par la voie urinaire se réalise par les fécès.

Sang.

Kehoe, Cholak et Story [201] ont dosé l'étain dans le sang de sujets normaux et ont indiqué sa répartition dans le plasma et les globules rouges (Tableau XVII).

Tableau XVII

Désignation	Étain en mg pour 100 g de sang
Mexicains	0,10
Américains	0,014
Autres groupes	0,012
Sang total	0,014
Plasma	0,002
Globules rouges	0,011

Stoner, Barnes et Janet I. Duff [202] mentionnent qu'une hyperglycémie modérée suit l'injection intra-péritonéale de sulfate de triéthylétain, même après médullectomie des surrénales.

Le taux d'azote non protidique du sang s'accroît entre 68 et 92 mg pour 100 ml de sang, 24 heures après l'injection intra-péritonéale de 10 mg/kg de sulfate de triéthylétain et se maintient à ce taux jusqu'à la mort du rat.

In vitro le triéthylétain cause une diminution de 25 % de l'activité de la pseudo-cholinestérase du sérum de cheval.

RÉSUMÉ

Si l'étain et ses oxydes n'offrent pas de toxicité, les dérivés organiques, par contre, possèdent à des degrés divers une action toxique vis-à-vis des champignons et des animaux. La démonstration des propriétés microbicides des dérivés de l'étain n'a pas encore était faite d'une manière irréfutable. L'activité fongicide des dérivés alcoylétain est liée au nombre d'atomes de carbone, celle-ci étant maximum pour les dérivés trialcoylétain comportant de 9 à 12 atomes de carbone. L'étain, l'oxyde d'étain ne sont pas toxiques pour les animaux mais peuvent engendrer des pneumoconioses bénignes. Le tartrate acide de sodium-oxyde stanneux est toxique pour le lapin par toutes les voies d'introduction mais peu pour le chien par la voie digestive.

Les dérivés organiques de l'étain possèdent des propriétés biologiques en rapport avec le nombre et la position des groupes alcoyles ou aryles fixés sur l'étain.

Les études sur les propriétés anthelminthiques des dérivés organiques de l'étain ont mis en évidence la difficulté du choix du maximum d'action vermifuge pour une action toxique minimum

envers l'hôte, le di-n-butyl-dilaurate d'étain ayant donné, à ces égards, pour les cestodes, les meilleurs résultats.

Tous les travaux sur la toxicité des dérivés organiques de l'étain pour les animaux reconnaissent une action essentiellement nerveuse avec un maximum pour les séries trialcoylétain et hexaalcoylétain. C'est ainsi que le diiododiéthylétain préparé par la première technique décrite possède par la présence de quelques pour cent d'iodotriéthylétain une activité physiologique double de celle du diiododiéthylétain pur de Van der Kerk. Les dérivés triéthylétain sont plus toxiques que les dérivés triméthylétain, la nature de l'halogène est sans importance.

L'expérimentation chez le singe montre, des points de vue clinique, anatomique et toxicologique, une concordance parfaite avec les observations faites chez l'homme.

L'étain donné sous forme organique entraîne des troubles nerveux en rapport avec un œdème du tissu nerveux. Cependant pour atteindre ce résultat le singe doit ingérer une plus grande quantité de substance stanniée que l'homme, comme l'a révélé une intoxication médicamenteuse collective réalisant une véritable expérience humaine.

Plus de 200 cas d'intoxication par du diiododiéthylétain préparé selon la première technique décrite ont permis une description très complète et très précise de l'aspect clinique et de l'évolution de ces états qui résultaient d'un œdème cérébro-médullaire pur. Les symptômes et signes majeurs de cette intoxication consistaient en :

signes fonctionnels : céphalées, vomissements, photophobie, rétention d'urine, vertiges, douleurs abdominales;

signes généraux : hypothermie, bradycardie, amaigrissement, altération de la conscience et du psychisme;

signes neurologiques : convulsions, signes méningés, paralysies.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE DE LA LOCALISATION DE L'ÉTAIN DANS LES ORGANISMES

CHAPITRE PREMIER

L'ÉTAIN NORMAL

L'ÉTAIN NORMAL CHEZ LES ANIMAUX ET LES HOMMES

Tous les auteurs reconnaissent la présence de l'étain dans les organes animaux et humains. Chez l'homme, l'emploi du fer étamé pour conserver les aliments joue un grand rôle dans cette présence, malgré la résistance de l'étain aux acides dilués, particulièrement en anaérobiose. De nombreux auteurs se sont intéressés à cette question : Lehmann [203], Schryver [204], Back [205]. L'étude de contenus de récipients stockés depuis longtemps montre des taux élevés d'étain : 2,44 p.p.m. dans une boîte de carottes au jus après 114 années. Eckardt [206] trouve 2 p.p.m. dans un fromage. Mais les teneurs mentionnées pour les organes de sujets normaux sont fort variables d'un auteur à l'autre. Il n'y a là rien d'étonnant car il en est ainsi pour toute substance biologique avant l'utilisation d'une méthode standard, les résultats dépendant jusque-là strictement de la technique de dosage choisie. Ce point est très souvent oublié et se trouve à l'origine de discussions stériles chacun voulant appliquer aux autres méthodes les modalités d'interprétation valables uniquement pour sa propre méthode et même

ajoutons pour les résultats acquis par ses propres mains. Les meilleurs dosages de l'étain sont effectués par les méthodes physiques : spectrographique et polarographique. Nous donnerons cependant les résultats obtenus par les différents auteurs avec les techniques mentionnées précédemment.

Gabriel Bertrand et Curea [207] ont trouvé les teneurs suivantes d'étain pour des organes frais d'animaux :

Tableau XVIII

Etain en mg/kg d'organe frais dans les animaux.

Désignation	Bœuf	Cheval	Mouton
Estomac	0,40	0,65	1,64
Poumon	0,88	1,24	2,04
Rein	1,12	1,36	1,78
Sang	1,32	1,25	1,64
Muscle	1,54	1,86	1,70
Cerveau	2,52	3,00	2,40
Pancréas	3,03	3,84	3,92
Foie	3,40	2,14	3,73
Peau	9,48	8,53	6,20

Les teneurs en étain signalées par ces auteurs sont de l'ordre de 1 à 3 mg kg soit 10 à 50 fois inférieures à celles de Misk [208]. En effet, cet auteur a trouvé pour les organes humains les teneurs suivantes :

Tableau XIX

Désignation	Kg organe frais	Rapporté au kilo d'organe sec	En totalité des viscères
Homme 42 ans :			
Cerveau 850 g	0 g 00587	0,0199	0,00487
Reins 490 g	0 g 033	0,0522	0,0162
Cœur 410 g	0 g 0157	0,0534	0,0064
Foie rate 1.600 g	0 g 1376	0,4678	0,220
Poumons 730 g	0 g 0259	0,06316	0,0189
Estomac intestin 950 g	0 g 0906	0,3077	0,086
			0,35237
1er *fœtus :*			
Cœur 15 g	traces		
Foie 85 g	0 g 1935	0,59985	0,01635
Rate 10 g	traces		
2e *fœtus :*			
Cœur 10 g	traces		
Foie 40 g	0 g 0983	0,5346	0,00393
Rate 10 g	traces		

Même dans la technique de Gabriel Bertrand il n'est pas encore absolument assuré que le précipité d'oxyde stannique pesé ne renferme pas d'autres oxydes métalliques. Aussi n'accorderons-nous de valeur qu'aux méthodes physiques dont la spécificité est absolue : spectrographie et polarographie.

Les travaux de J. Cholak et R. Story [209] effectués par spectrographie ont montré pour les organes humains des teneurs en étain inférieures à 1 mg/kg. Les résultats de ces auteurs sont groupés dans le tableau suivant :

Tableau XX

Organes	Milligrammes d'étain pour 100 g
Reins	0,015
Cœur	0,015
Cerveau	0,00
Estomac	0,02
Foie	0,03
Rate	0,02
Intestin grêle	0,025
Peau	0,015
Poumon	0,055
Côlon	0,025
Sang	0,00
Contenu vésical	0,01
Bile	0,00
Muscle	0,00
Côte	0,00
Fémur	0,00
Liquide céphalo-rachidien	0,00

Plus récemment, Kehoe, Cholak, Story [210] ont décelé par spectographie dans les organes humains les teneurs suivantes en étain :

Tableau XXI

Organes	Milligrammes d'étain pour 100 g
Rein	0,020
Cœur	0,022
Cerveau	0,00
Foie	0,060
Rate	0,022
Poumon	0,045
Muscle	0,011
Os long	0,080
Côte	0,050
Estomac	0,050
Intestin	0,016

Nous avons procédé à la détermination de la teneur en étain des organes chez six sujets normaux tués accidentellement sur la voie publique dans le but de posséder des valeurs de comparaison. Ces dosages ont été effectués, après minéralisation sulfonitrique suivie de précipitation avec entraînement par l'alumine, au moyen des méthodes polarographique et spectrographique. Dans tous les cas les teneurs en étain des organes ont été inférieures à un milligramme par kilogramme, c'est-à-dire dans une zône où la précision des dosages devient faible. De toutes manières ces résultats confirment ceux obtenus par les auteurs américains.

Gras a trouvé par dosage colorimétrique avec le toluène 3-4-dithiol que l'étain normal chez le lapin était surtout localisé dans le foie; il en a décelé 2,2 mg pour un poids de 63 g; dans les autres organes il n'y a que des traces d'étain et le cerveau n'en contient pas.

CHAPITRE II

LOCALISATION DE L'ÉTAIN DANS LES ORGANISMES AU COURS DES INTOXICATIONS EXPÉRIMENTALES

I. — INTOXICATIONS PAR LES DÉRIVÉS MINÉRAUX DE L'ÉTAIN

Les premiers essais furent réalisés par White sur le lapin dans deux expériences : deux lapins reçurent respectivement 40 et 35 mg de tartrate acide de sodium, oxyde stanneux par voie veineuse; au bout de quelques jours et après que les premières manifestations soient apparues les animaux furent saignés et le sang traité. Dans le premier cas l'hydrogène sulfuré provoqua une légère coloration alors que dans le second il ne fut pas observé de coloration. Dans les urines quelques traces de métal ont pu être mises en évidence 12 heures après l'injection. Chez un lapin qui avait reçu 0,08 g d'étain, il en a été retrouvé 18,8 % aux concentrations suivantes :

muscles	0,0078 %
foie, cœur et rein	0,0083 %
cerveau	0,025 %

Dans une autre expérience un chien de 8 kilos a reçu par injection de sel double 0,15 g d'étain. Au 5e jour l'animal a été sacrifié, la recherche de l'étain dans 340 g de sang a été négative. Les teneurs en étain trouvées ont été les suivantes :

muscles	0,0008 %
foie	0,0012 %
cerveau	0,0024 %

Chez un autre chien il n'a pu être trouvé d'étain dans 280 ml de sang, les teneurs respectives des organes étaient :

muscles	0,0009 %
foie	0,0018 %
cerveau	0,0017 %

White concluait qu'au moment où le syndrome d'intoxication commence à se manifester il n'est plus trouvé d'étain dans le sang, une partie a déjà été éliminée par les reins et l'autre se trouve fixée sur les tissus des différents organes.

Un lapin ayant reçu par voie orale 4 g d'un mélange à parties égales d'étain et d'oxyde stanneux a été examiné huit heures après: la plus grosse proportion d'étain a été trouvée dans le foie; cette quantité était de 0,110 g/kg de foie; pour les autres organes, les quantités étaient beaucoup plus faibles. Une partie du produit se retrouvant dans l'intestin et son contenu, le cerveau ne renfermait que des traces.

Un lapin reçoit pendant 8 jours 2 g d'un mélange d'oxyde stanneux et d'étain; il est examiné 8 heures après la dernière prise, les quantités les plus importantes ont été retrouvées dans le foie : 0,212 g/kg de foie. Pour les autres organes les quantités sont plus faibles; la plus grosse partie se retrouvant dans l'intestin et son contenu, le cerveau ne contient que des traces d'étain.

Stoner, Barnes et Janet I. Duff [211] évaluent la concentration d'étain dans les tissus d'un lapin qui avait reçu 1,16 g/kg de sel double tartrate acide de sodium et oxyde stanneux. Ces auteurs ne retrouvent dans les tissus qu'environ la moitié de l'étain injecté. Ils trouvent que dans la rate la concentration est d'environ dix fois plus élevée que celle de n'importe quel autre organe. Remarquant que la rate est pâle avec une teinte blanc bleuâtre, ils suggèrent, bien que l'on puisse préparer des solutions neutres de tartrate d'étain sodique, que des altérations se produisent peu après l'ingestion et que les sels doubles sont éliminés du courant sanguin par phagocytes.

Deschiens, D. Bertrand et Romand [212] observent des dépôts granuleux brun foncé, d'aspect métallique dans le foie d'animaux de laboratoire soumis à des doses médicamenteuses ou toxiques de chlorure stanneux. Ces dépôts sont riches en étain d'après l'examen spectrographique.

Khan van Kien et Thai Tuong [213] ont étudié l'élimination de l'étain minéral et organique par la peau et les phanères chez le rat et le lapin au cours des intoxications aiguës et chroniques. La recherche de l'étain est faite par des techniques cytochimiques utilisant le dithiol, l'hydrogène sulfuré et des laques hématéine étain.

L'étain minéral avec l'hématéine donne une coloration rouge violacé en milieu acide et vire au violacé en milieu alcalin. Les dérivés de l'étain utilisés par toutes les voies ont été le chlorure d'étain seul ou associé à l'oxyde d'étain. Avec l'étain minéral, chez le lapin et le rat en intoxication chronique, le métal se retrouve dans les poils et dans la peau sous forme de précipité rouge violacé avec les laques d'hématéine. Le poil présente une teneur en sel d'étain visible dans le bulbe, la gaine épithéliale interne et dans la moelle. Dans les cas d'intoxications successives, il est retrouvé des segments colorés correspondant aux périodes de traitement. La peau présente une localisation de l'étain dans les muscles sous-jacents. Dans le tissu conjonctif sous-cutané, les vaisseaux et éléments libres ou fixés présentent des réactions positives de l'étain métallique. Au niveau des plaques d'ecthyma stannié, l'épiderme et la plus grande partie du derme sont éliminés.

Si l'intoxication est subaiguë l'étain se trouve dans la peau et les poils à un stade d'élimination moins avancé. Dans l'intoxication aiguë on ne retrouve pas de localisations de l'étain.

II. — INTOXICATIONS PAR LES DÉRIVÉS ORGANIQUES DE L'ÉTAIN

Castel et ses collaborateurs [214] au cours de recherches sur la toxicité de l'oxyde d'étain diphényle pour le rat effectuent des dosages de ce métal dans presque tous les organes des animaux : foie, rate, poumon, sang, bile. Ces auteurs écrivent qu'ils ne retrouvent pas des quantités en rapport avec les doses administrées. Pour des rats sacrifiés au 16e jour, ils décèlent de petites quantités d'étain dans le foie, les reins et la rate, d'où ils concluent que le produit s'élimine lentement. Ils font remarquer qu'il est douteux que l'étain soit encore sous forme de phénylétain à ce moment, mais qu'il paraît plus probable que cet étain se trouve sous forme minérale représentant le stade ultime du métabolisme de l'étain diphényle.

White [215] expérimente sur le lapin avec le sel du triéthylétain. Après injection de 5 mg de ce corps dans la veine jugulaire l'animal est sacrifié 48 heures plus tard; la recherche de l'étain dans les 52 ml de sang obtenu est négative alors qu'il est dosé de l'étain dans les urines recueillies au cours de la période expérimentale. White conclut que l'étain est absorbé relativement vite par les tissus.

Gras [216] expérimentant sur trois lapins et leur donnant 90 mg de diiododiéthylétain trouve que les organes renferment de très

faibles quantités d'étain mais que le cerveau en contient 0,59 g/kg.

Khan van Kien et Thai Tuong [217] mettent en évidence l'étain organique du diiododiéthylétain par l'hématéine qui donne une coloration violacée en milieu faiblement acide et brun violacé en milieu alcalin. Il existe une différence de teinte selon les animaux, ainsi la teinte est brun violacé chez le lapin et violet foncé chez le rat. L'étain n'apparaît que si la mort survient après le 5e jour. Dans l'intoxication chronique les follicules pileux et les poils sont plus riches que les tissus profonds de la peau.

Nous avons présenté dans le tableau XIV les résultats que nous avons obtenus pour les teneurs en étain des organes de singes traités par des dérivés organiques de l'étain, et en avons fait alors le commentaire.

CHAPITRE III

LOCALISATION DU RADIOÉTAIN DANS L'ORGANISME

Caujolle [218] et Lesbre [219] avec leurs collaborateurs ont étudié la répartition de l'étain après administration au chien par voie intraveineuse de tétraéthylétain marqué. Leurs travaux montrent que le système nerveux central fixe nettement l'étain surtout au niveau du bulbe et du cervelet. La rétine et le nerf optique fixent ce métal. Les plus hautes concentrations se trouvent atteintes dans le poumon. Toutes les glandes annexes du tube digestif, en particulier le foie et le rein, fixent de l'étain; les glandes salivaires se chargent notablement; les taux les plus élevés étant réalisés dans la glande sous-maxillaire. Parmi les glandes endocrines, les fixations les plus élevées s'observent toujours dans les surrénales; la thyroïde et le testicule réalisent le moindre taux. La rate fixe l'étain de façon notable. Le cœur et la langue fixent plus d'étain que les autres muscles. Enfin, la peau épilée est l'objet d'une localisation importante.

Caujolle et ses collaborateurs [220] ont déterminé la localisation de l'étain dans les différents organes après administration par la voie intraveineuse au chien de tétraamylétain marqué. Après une diminution de la concentration de l'étain dans le sang il se produit une élévation. Il existe une localisation prépondérante de l'étain au niveau du poumon et un passage important dans le mucus trachéal et la bave.

Bruggemann et Herok ont suivi la répartition de l'acétate du triphénylétain ^{113}Sn dans l'organisme animal.

A la suite de l'administration per os à la brebis laitière de 10 mg

d'acétate de triphénylétain par jour, de faibles quantités de ^{113}Sn se déposent passagèrement dans tous les organes et parties de l'organisme, surtout dans le foie et les reins. Après interruption de l'administration de principe actif, le ^{113}Sn accumulé est éliminé rapidement de toutes les parties de l'organisme.

Pendant l'administration de l'acétate de triphénylétain la teneur en ^{113}Sn du sang des animaux augmente pendant 8 jours atteignant environ 2,9 µg/litre de sang. Le taux reste ensuite constant pendant la durée de l'essai. Après interruption de l'administration la teneur en ^{113}Sn du sang diminue lentement. 35 jours après la dernière administration de principe actif il n'est plus décelé que le 1/10 de la quantité déterminée au cours de l'essai.

La teneur en ^{113}Sn du lait atteint un maximum 5 jours après le début de l'essai, maximum qui se situe en moyenne à 1,65µg/litre et n'augmente plus au cours de l'essai. Après interruption de l'administration du principe actif, la teneur en ^{113}Sn du lait diminue rapidement et ne s'élève 5 jours après la dernière administration qu'à 1/10 de la quantité maximum déterminée au cours de l'essai.

Par chromatographie sur papier, les auteurs ont pu démontrer que le ^{113}Sn renfermé dans le lait s'y trouve aussi bien sous une forme de composés inorganiques que sous forme de composés organiques. Pendant l'administration du principe actif l'urine renferme une quantité moyenne de 11,5 µg/litre de ^{113}Sn. Dès l'arrêt de l'administration la concentration urinaire en ^{113}Sn diminue nettement, toutefois beaucoup plus lentement que sa concentration dans le lait.

L'élimination par les fécès est très importante : 90 % de l'acétate de triphénylétain administré. La teneur en principe actif des fécès diminue rapidement après arrêt de l'alimentation avec l'acétate de triphénylétain. Toutefois les brebis continuent à éliminer des quantités mesurables de ^{113}Sn pendant une longue période.

CHAPITRE IV

LOCALISATION DE L'ÉTAIN DANS L'ORGANISME HUMAIN A LA SUITE DE L'INTOXICATION AIGUE

Nous avons étudié la localisation de l'étain dans les viscères de 6 sujets morts d'intoxication par le diiododiéthylétain et nous avons dosé l'étain dans l'échantillon moyen des viscères et le cerveau dans 97 cas.

Les teneurs que nous avons trouvées dans 6 cas pour les principaux organes en utilisant la méthode polarographique ont été groupés dans le tableau XXII :

TABLEAU XXII.

Etain en mg/kg d'organes.

Cas	Poumon	Cœur	Foie	Rein	Cerveau
1	7,2	4	9,7	6,4	24,2
2	4,1	2	6,3	4	15
3	5,6	3,3	10,4	6,6	22
4	3,2	2	8,1	3,2	10,8
5	6	4	10,6	7,2	34,5
6	4,5	2,2	9,7	6,7	21

Les teneurs en étain que nous avons décélées dans l'échantillon moyen des viscères et dans la matière cérébrale des intoxiqués décédés au cours de l'intoxication collective exposée précédemment, ont été groupées dans le tableau XXIII qui indique, en outre, l'âge, le sexe, le nombre de perles absorbées par jour, au total, la quantité correspondante de diiododiéthylétain, les délais d'apparition des symptômes, de la mort ou la durée de l'évolution dans 218 cas.

Tableau XXIII.

Cas	Age	Sexe	Nombre de perles		Diiodo-diéthylétain mg	Jour de début symptômes	Jour entre 1re prise et mort	Étain en mg/kg		Évolution
			par jour	au total				échantillon moyen	cerveau	
1	17	m	6	90	1 080	6	36	5	24	
2		f	6/2	18		3				3 mois
				24						
3		f	4	21		5				3 mois 1/2
4	6	m	2	14		6				6 mois
5		m	6	12		3				rapide
6	25	f	6	35	472	1	8	1,5	29	
7	21	f	4/6	18	240	2	11	3		
8	12	m	6	19	208	11	16	2,5	15	
9	16	f	6	18		4				3 mois
10		f	6	33		6				rapide
11	47	m	6	82	1 094	4	17	4,5	10	
12	4	m	2	14	189	7	11	3,5	12	
13	14	f	4	20	225	3	8	4,4	15	
14	27	f	6	50	645	4	11	9,4		
15	7	m	4	44	614	10	17	10,5	19,5	
16	27	f	3/4	27		8				2 mois
17		m	6	12		0				R.A.S.
			6	17		3				2 mois
18		f	2	40						rapide
19	17	m	4			0				
			4	50		3				paraplégie définitive
20	13	f	4	31	418	8	13	6,6	13,5	
21	21	m	3	39	526	4	13	2	13	
22	22	m	6	47		3				rapide
23	13	f	6	27		5				6 mois
24	3	m	3	27		7				6 mois
25		m	6	12		3				6 jours
26	7	m	3	21	289	3	16	4,2	22	
27	21	m	12	100		7				3 mois 1/2
28		m		50		0				R.A.S.
			3	14		5				2 mois
29	5	m	2	10		5				2 mois
30		m	3	20		24				1 mois 1/2
31	22	m	6	70	945	9	18	4,9		
32	9	f	3	30	405	13	14	6,7	12,4	
33	7	m	3	33	445	13	13	6,7	13,5	
34	12	f	3	9	122	5	7	5	10,9	
35	14	m	3	33	445	14	15	4,9	13,9	
36	19	m	6	37		3				6 semaines
37	31	f	6	60		17				2 mois
38	21	f	6	150	février	0				
				40	juin 504	7	12	12	37,5	
39	27	f	2	38		6				6 semaines
40	12	m	6	30	395	6	10	6	22	
41	12	f	2	35	456	17	22	6	12,2	
42		m	6	63		15				2 mois
43	19	f	3/4	33	420	10	18			

Tableau XXIII *(suite)*.

Cas	Age	Sexe	Nombre de perles		Diiodo-diéthylétain mg	Jour de début symptômes	Jour entre 1re prise et mort	Étain en mg/kg		Évolution
			par jour	au total				échantillon moyen	cerveau	
44	24	f	6	47	634	4	22	15	19,5	
45		f	5	50		3				paraplégie définitive
46	13	f	4	17		4	10	6,6	14,8	
47	16	f	6	20	270	4	10	3,4	34,5	
48	12	f	3	30	395	10	26			
49	29	f		33	396	6	20	6,5	18	
50	18	m	3	30	387	12	18	3	10	
51	7	f	3	15	202	5	12	2,5	11,4	
52		f	2	23	301	12				2 mois
53		f	6	38		3				3 mois
54	26	m	6	25		4				1 semaine
			3	15		3				4 mois
55	15	m	3	22	261	3	14	5	21	
56	16	f	4	16	240	4	24	2,1	33	
57		m	6	30		5				5 mois 1/2
58	8	m	3	20	204	10	20	3,9	24	
59	16	m	4	84	1 001	12	22	2,8	14,5	
60		m	6	50	675	8	10	3,3	13	
61		m	6	38	513	7	15	3,4	15	
62	14	f	3	36	475	12	22	3,3	12,6	
63		f	6	16		3				R.A.S.
64	20	m	6	24	220	4	15	5	19,5	
65	22	f	6	20		2				3 mois
66	32	f	6	15		3				6 mois
67	24	f	6	25		6				4 mois
68	18	m	4	34	318	10	14	6	16,5	
69	27	m	6	42		4				4 mois
70	15	m	3	10		4				5 mois
71		f	6	18		3				5 mois
72		f	4	46		1				quelques jours
73	8	f	3	52		4				4 mois
74	43	m	6	40	420	9	14	5,8	21	
75		f	6	22		3				1 mois
76	34	f	6	12		2				2 mois
			3	34						
77		m	6	38		7				9 mois
78		f	6	36		7				7 mois
79	20	m	6	40		6				3 mois
80		f	3	38		15				3 mois
81	19	m	8	50						
				35		3				18 mois
82	17	m	4	25	280	4	11	3,9	18	
83	14	f	6	48						
			2	16		7				1 mois
84		m	6	20		4				3 mois
85		m	3	14		5				rapide
86	5	m	3	15		3				1 mois

Tableau XXIII *(suite)*.

Cas	Age	Sexe	Nombre de perles		Diiodo-diéthylétain mg	Jour de début symptômes	Jour entre 1re prise et mort	Étain en mg/kg		Évolution
			par jour	au total				échantillon moyen	cerveau	
87		f	3	3						3 mois
88	22	f	4	24	324	1	15	1,7	12,7	
89		f	6	14		2				R.A.S.
90	18	m		7		3				1 mois
91		f	6	21	238	5	15	5,1	21	
92		m		50		8				6 mois
93	32	f	6	40	540	8	17	5,8	12,6	
94	17	m	6	50	675	9	16	9,4	12	
95		f	10	50	675	3	16	6	15	
96	19	m	6	36	486		13			
97	26	f	6	25		2				
				23	310	4	0	2,5	15	
98	19	f	6	32		3				1 semaine
			4	15		5				1 semaine
99		m	6	34		7				1 mois
100	46	m		50	675	3	13	6,4	12,7	
101	27	f	6	28	336	6	8	4,3		
102	33	f	6	42	567	9	25	6,6		
103	15	m	6	25		7				4 mois
104		m	6	46	620	4	16	10	14,7	
105		f	6	32		2				1 mois
106	22	m	6	50		5				3 mois
107	17	m	6	25	237	4	18	5,5	16,5	
108		f	6	25						5 mois
109	14	f	6	50						
			6	42	567	14	30	7,8	39	
110		m	6	50	675	2	17	3,7		
111		f	6	30	495	4	8	12,6	27	
112	7	m	3	10	135	4	9	5,9	18	
113		m	6	19		5				3 mois
114	36	m	6	30		14				1 mois
115	57	m	6	72	972	4	15	3,8	13,8	
116	29	f	6			2				2 mois 1/2
117	21	f	6	7	81	1	9	4,3		
118	14	m	4	22		10				1 mois
119	19	m	6	48		6				2 mois
120		m	6	25	337	7	24	8,6	22	
121	3	f	3	14		0				3 semaines
122	18	f	6	50		4				
			6	24	324	8	18	7,3	25	
123	18	f	3	15	203	8	25	10,9	14,4	
124	17	m	6	50	675	3	19	4,7	7,5	
125	23	f	6	28	378	15	8	2,8		
126	16	m	6	50		10				1 mois
127	25	m		38		30				1 mois 1/2
128	10	m	6	60		3				2 mois
129	21	f	6	30	360	9	8	2	14,5	
130	20	f	4	32	442	2	15	6,8	12,3	
131	30	f	6	68		3				10 mois
132		m	2	8	108	3	18	5	19,5	

Tableau XXIII *(suite)*.

Cas	Age	Sexe	Nombre de perles		Diiodo-diéthyletain mg	Jour de début symptômes	Jour entre 1re prise et mort	Étain en mg/kg		Évolution
			par jour	au total				échantillon moyen	cerveau	
133	32	f	6	30	360	6	16	3,9	13,3	
134	61	f	6	52						2 mois
135		m	6	23		1				1 mois
136	30	m	6	50	600	8	16	6,4		5 mois
137	13	f	3	11		12				
138	24	f	6	25		4				1 mois
139		m	6	40		6				2 mois
140		f	6	106		4				9 mois
141	19	f	6	20	270	3	8	2,1		
142	19	m	6	25		5				20 jours
143	15	m	6	47	564	2	18	13	28	
144		m	6	36		3				2 mois
145	9	m	2	30	310	6	16	3,5	6,7	
146	22	m	6	35	472	7	15	10	16,5	
147	62	f	4	30		8				2 mois
148	18	m	6	54		15				4 mois
149	18	f	4	20		3				6 mois
150	20	m		40	480	5	13	16		
151	14	f	6	30	378	5	5	6,2	10,8	
152	33	m	2	30		5				4 mois
153	21	f	6	31	325	4	7	2,3	24	
154	28	f	6	32	432	6	17	9	21	
155	14	f	3			5				3 mois
156	18	m	6	51	591	11	15	8,3	24	
157	26	f	6	24		1				11 mois
158	17	f	6	30		0				
			6	50	667	8	11	1,7	12	
159	24	f	6	26	351	4	8	2	16	
160	8	m	3	34		7				2 mois
161	18	m	9	33	396	2	12	4,2	13,3	
162	3	f	3	12		1				paraplégie flasque définitive
163	4	f	3	12		1				1 an
164		f	2	6		0				
			6	43		6				2 mois
165	22	f	6	20		5				3 semaines
166		f	4	36	460	3	14	2,5	5,1	
167	22	m	6	43		2				9 mois
168	16	m	6	50		0				
			6	24		11				1 mois
169		f	6	27		4				5 mois
170	26	m		29	370	5	15	3,6		
171	25	f	6	34	430	3	11	5,8	11	
172	4	m	3	15		5				4 mois
173		f		22		30				4 mois
174	24	m	6	50	666	8	15	6,5	13,2	
175	21	f	6	31	418	8	15	6,4	13,8	
176		m	6	42		6				cécité

Tableau XXIII *(suite)*.

Cas	Age	Sexe	Nombre de perles		Diiodo-diéthylétain mg	Jour de début symptômes	Jour entre 1re prise et mort	Étain en mg/kg		Évolution
			par jour	au total				échantillon moyen	cerveau	
										définitive
177		m	10	50		6				6 mois
			5	50						
178		m	6	71						6 mois
179	23	f	6	22		1				4 mois
180		m	4	45		2				5 mois
181	50	m	6	14		3				15 jours
182		f	6	95		7				2 mois
183	19	m	6	48	405	5	14	12	33	
184		m	4			5				1 mois
185	29	f	6	24	243	4	13	4,6	25	
186		f	6			1				3 mois
187	16	m	6	32	432	3	10	14	16	
188		m	6	50		0				
			6	33		8				1 mois
189		m	6	12		1				4 mois
190	27	f	6	50	600	5	30	6	11,1	
191	25	m	6	30		4				3 mois
192		m	6	44		8				4 mois
193	17	m	6	20		0				
			6	36	486	1	7	4,9	18	
194		f	4	44		1				3 mois
195	23	f	6	32		3				1 mois
196		m	6	28		5				3 mois
197	12	m	6	32		6				1 mois
198	17	m	6	50	637	7	18	7,4	14,5	
199	22	m	2	48		2				8 mois
200		m	4	50	600	3	23	5,5		
201		f	6	34		3				
202	21	m	6	50	615	8	17	9,5	19,5	
203	21	m	6	39		10				7 mois
204		m	3	47		9				6 mois
205	19	m	6	43		2	5			
206	15	m	6	60	720	15	18	3,3	18	
207	11	m	6	32	408		8			
208	22	m		48	576	8	19	5,4	10,8	
209		f	6	35		10				18 mois
210	22	m	6	27		5				4 mois
211	8	m	2	20		3				7 mois
212	25	m	6	90						4 mois
213	17	m	6	42	410	1	15	12	14,7	
214	19	m	6	25		5				paraplégie définitive
215	20	m	3	75	900	4	21	4	14,2	
216	14	m				5	13	5,5		
217	15	f	6	29	409	8	21	7,1		
218	40	m	6	50		10				paraplégie membres inférieurs

De ces résultats il ressort qu'au cours de cette intoxication collective, la teneur moyenne en étain des organes est de 5,6 mg/kg et celle des cerveaux de 17,3 mg/kg.

Nous avons vu que les auteurs américains ne trouvent pas plus d'un milligramme d'étain par kilogramme d'organe et qu'ils n'en décèlent pas dans les cerveaux. Les dosages de l'étain que nous avons effectués sur les organes dont les cerveaux de sujets accidentés, nous ont fourni des résultats identiques. Il est remarquable que chez les sujets normaux les méthodes spécifiques comme les méthodes physiques ne permettent pas de doser de l'étain dans les cerveaux. Or dans tous les cas que nous avons examinés à la suite de l'ingestion de diiododiéthylétain, il s'est trouvé de l'étain dans les cerveaux à des teneurs relativement élevées. La comparaison du taux de l'étain dans les cerveaux à celui des échantillons moyens des viscères montre que le premier est toujours supérieur et cela dans une assez forte proportion. Cette affinité de l'étain pour le cerveau dans les cas examinés doit être soulignée, car elle s'oppose à ce que les auteurs américains et nous-même avons trouvé chez des sujets normaux. Cette condition du passage de l'étain dans le cerveau avec fixation ne peut être réalisée qu'avec un dérivé de l'étain soluble dans les lipides et pour lequel le coefficient de partage entre les lipides et l'eau est élevé. Les dérivés organiques de l'étain, dont le diiododiéthylétain, sont dans ce cas, nous l'avons vérifié au cours de la préparation des solutions destinées à nos expériences. Par contre, l'étain et les oxydes d'étain sont à ce point de vue entièrement différents, car ils ne se solubilisent ni dans les lipides, ni dans l'eau. C'est ainsi que les dérivés minéraux de l'étain peuvent être absorbés impunément car ils ne sont pratiquement pas résorbés par l'intestin et n'intéressent pas l'économie.

RÉSUMÉ

L'étain existe dans les organismes animaux et humains, mais à des taux inférieurs à ceux mentionnés par les anciens auteurs dont les méthodes de dosage n'étaient pas spécifiques.

Les dosages par spectrographie et polarographie montrent que l'étain est présent dans les organes humains à des teneurs de quelques dixièmes de milligramme par kilogramme.

Au cours des intoxications expérimentales par certains sels minéraux de l'étain se produit une localisation importante dans le foie, la peau et les poils. Dans les intoxications expérimentales par les sels organiques de l'étain tous les organes en renferment, surtout le cerveau.

L'étude de la localisation du radio étain dans l'organisme animal après injection, confirme que le système nerveux central fixe l'étain surtout au niveau du bulbe et du cervelet.

L'expérimentation de l'acétate de triphénylétain marqué chez la brebis, montre qu'à la suite de l'ingestion l'élimination fécale est considérable : 90 %. Nous voyons dans cette absence de résorption intestinale l'explication des apparentes différences de sensibilité des espèces et des individus. En effet, quelles que soient les doses administrées de dérivé organique de l'étain, les singes et les hommes présentent l'œdème cérébral qui conditionne le pronostic vital pour des concentrations en étain dans le cerveau du même ordre de grandeur 10 à 20 mg/kg. Ce fait n'est pas exceptionnel en Toxicologie, car l'on sait combien les facultés de résorption des intestins animaux sont variables avec les espèces, les individus et pour un individu d'un moment à l'autre. Il est courant de rencontrer des ingestions importantes de toxique et de constater que certains individus ne ressentent aucun inconvénient, car leur intestin était présentement inapte à résorber le toxique. En matière de toxicité, de toute évidence, seule importe la quantité de toxique qui passe dans l'économie générale et non celle ingérée dont une partie d'ailleurs sera modifiée par le milieu intestinal et une autre éliminée par les fécès. Le maximum d'activité physiologique est acquis par les dérivés à la fois solubles dans l'eau et les lipides, ce qui leur permet le franchissement de la barrière intestinale, puis la fixation sur le tissu nerveux dont les modifications se traduisent par des effets importants sur le comportement de l'animal ou même par la mort.

Les dérivés organiques de l'étain à la faveur de leur solubilité dans l'eau et les lipides sont résorbés par l'intestin et fixés par le système nerveux, où ils provoquent des désordres métaboliques responsables de la toxicité. Le tartrate acide de sodium oxyde stanneux et le chlorure stanneux solubles dans l'eau franchissent la barrière intestinale, mais peu solubles dans les lipides, ne pénètrent pas facilement dans le tissu nerveux, d'où leur toxicité relativement moins forte que celle des dérivés organiques de l'étain.

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES EFFETS DES DÉRIVÉS DE L'ÉTAIN SUR LES PRINCIPALES FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES

CHAPITRE PREMIER

FONCTION DIGESTIVE

Jolyet et Cahours [221] ont écrit que les sels de distannéthyle se distinguent surtout par leurs propriétés vomitive et purgative énergiques. Ces sels, même par injection sous la peau, déterminent rapidement des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des déjections liquides abondantes et répétées, une exagération considérable des mouvements péristaltiques et antipéristaltiques, la congestion de tout le tube intestinal.

White [222] signale que l'action sur le tractus digestif est plus violente chez le chien que chez le lapin. Chez le chien on observe des nausées, des vomissements, perte de l'appétit, soif, diarrhée profuse, mais jamais de selles hémorragiques et parfois des crises de coliques extrêmement douloureuses. A l'autopsie on trouve un intestin très hyperhémié et rempli d'un liquide brunâtre mais jamais sanglant; au niveau de l'estomac et du duodénum on observe l'existence d'un catarrhe important. On ne constate jamais de réaction ictérique.

Chez le lapin les manifestations digestives sont la plupart du temps très réduites et seule une diarrhée modérée se manifeste pen-

dans la période expérimentale. White écrit que l'on peut supposer que l'étain agit directement sur le tractus digestif par irritation pariétale avec stimulation de la musculature lisse et renforcement du péristaltisme. Barnes et Magee [223] trouvent que les sels de dibutylétain (de diéthyle et di-n-hexyle) produisent chez les rats et les souris, mais non chez les lapins et les cobayes, une lésion de la voie biliaire qui peut causer la mort de ces animaux par dégénérescence hépatique ou péritonite. Les sels de dibutylétain ne produisent pas de lésions, ni chez la poule ni chez le chat. Chez le rat peu après l'administration de dibutylétain, une lésion inflammatoire apparaît dans la paroi de la voie biliaire à un point situé juste en avant de son entrée dans le duodénum. Ceci conduit à un effondrement de l'épithélium bordant et souvent une perforation du canal. Il apparaît une pancréatite confinée à la partie avoisinante du canal. Le duodénum n'est pas touché; la lésion est réversible, mais après des doses répétées la paroi de la partie basse du conduit biliaire s'épaissit définitivement avec une grosse dilatation au-dessus et une fibrose du pancréas environnant. Le processus inflammatoire s'étend vers le haut, le long des espaces portes dans le foie, donnant une nécrose hépatique avec parfois la formation d'infarctus comme taillés à l'emporte-pièce.

Des changements semblables se voient chez la souris, mais le dibutylétain n'a pas d'effets sur les voies biliaires ou le pancréas des lapins ou des cobayes ni des chats; de telles lésions n'ont pas été rapportées chez l'homme après l'ingestion de diiodure de diéthylétain renfermant d'ailleurs une petite proportion de triéthylétain.

Ces différences selon les espèces peuvent être rattachées à des différences dans l'anatomie des conduits biliaires et pancréatiques. Bien que le BAL protège les rats contre les effets toxiques généraux des dialcoylétains, il n'a pas d'influence sur la sévérité des lésions biliaires. Le mécanisme de la lésion n'est pas connu, mais deux faits peuvent fournir une explication; le dibutylétain est excrété par la bile et la lésion est vue seulement dans les espèces où les canaux biliaires et pancréatiques ont un trajet commun.

Une administration à long terme de dibutylétain aux rats ne produit pas de lésions autres que celles observées après des doses uniques.

CHAPITRE II

FONCTION NERVEUSE

Jolyet et Cahours [224] signalent les premiers que les composés organiques de l'étain portent leur action sur les centres nerveux dont ils engourdissent les propriétés, produisant un état de stupeur tout particulier, mais à des degrés divers. Les plus stupéfiants à doses égales étant les sels de tristannéthyle, puis le péréthylure d'étain et en dernier lieu les distannéthyles.

White [225] expose que l'étain provoque sur le système nerveux central en premier lieu un effet paralysant prédominant probablement sur la moelle épinière, ce qui explique la faiblesse générale des mouvements, en particulier des membres postérieurs, et la diminution notable de l'excitabilité réflexe. Lorsque les doses injectées ne sont pas très élevées, les symptômes d'intoxication régressent progressivement : l'animal retrouve son état normal. Dans certains cas, après la régression, se manifeste de la paralysie.

Outre la paralysie spinale, l'étain provoque une excitation du système nerveux central portant essentiellement sur les centres supérieurs médullaires. Ainsi s'explique l'excitabilité particulière tactile observée chez le lapin, les tremblements musculaires convulsifs pouvant aller jusqu'à la crise convulsive.

Barnes et Stoner [226] notent que les dialcoylétains ne déterminent pas d'œdème cérébral.

Stoner, Barnes et Janet I. Duff [227] confirment ces premières observations en expérimentant sur les lapins et les rats. La faiblesse progressive et la paralysie s'observent chez les rats, mais les lapins présentent fréquemment de sévères convulsions avant la mort. Les auteurs signalent que pour le poulet il n'existe aucune

réaction ou bien un collapsus immédiat après une dose faite par voie intraveineuse. L'animal dans ce cas peut mourir ou rester inconscient 1 heure ou 2, et ensuite se remettre complètement. La paralysie tardive n'est pas observée chez le poulet. Chez ce dernier animal le triéthylétain n'est pas toxique par voie orale alors qu'il l'est pour le rat. Donné à des rats dans leur nourriture le triéthylétain à 10 ou 20 p.p.m. produit une faiblesse progressive et chez quelques-uns d'entre eux des trémulations se développent à un stade tardif. La similitude de la réponse au triéthylétain dans les différentes espèces de mammifères testées expérimentalement a été observée également chez l'homme dans les cas de l'empoisonnement collectif. Avant que la faiblesse et la paralysie ne s'installent, les animaux traversent une phase d'excitation durant laquelle se développent des trémulations sévères et persistantes. Ces signes sont en rapport avec la lésion caractéristique du système nerveux qui est un œdème intersticiel s'étendant à travers la substance blanche du nevraxe. Cet œdème est facilement produit par le triéthylétain, mais il apparaît aussi après administration de tripropylétain ou de tributylétain. Avec le triéthylétain l'œdème se forme rapidement. Dans des essais par ingestion il persiste jusqu'à ce que le rat soit remis à un régime normal.

CHAPITRE III

FONCTION RESPIRATOIRE

White [228] mentionne que chez le lapin le triéthylétain provoque des troubles de la respiration. La fréquence respiratoire augmente progressivement jusqu'à la dyspnée totale et l'asphyxie.

Barnes et Stoner [229] observent chez le rat de la congestion pulmonaire avec œdème, après injection intraveineuse de solution de triéthyle, n-propyle, isopropyle et n-pentylétain. Quand on injecte les dérivés tétraalcoylétains par voie intraveineuse chez le chien, on observe bien souvent une période d'apnée suivie de tachypnée. Plus tard la respiration devient irrégulière avec des pauses respiratoires; selon Barnes et Stoner ces effets pourraient résulter de l'embolie pulmonaire.

CHAPITRE IV

FONCTION CIRCULATOIRE

White [230] signale que sous l'influence des triéthylétains le comportement du pouls est variable. En général il est bien frappé, tendu, mais diminue en force et en fréquence vers la fin. Il n'a pas été observé d'action paralysante directe sur le cœur.

Stoner, Barnes et Janet I. Duff [231] signalent la vaso-dilatation des oreilles du lapin. Ils notent que de petites doses intraveineuses (0,12 à 0,57 mg/kg de sulfate de triéthylétain) élèvent la tension chez le chien. Avec des doses répétées de cet ordre on observe de la tachyphylaxie. Après des doses plus fortes 2,5 mg/kg, un effet déprimant secondaire est observé, devenant plus marqué à mesure qu'on augmente la dose. Ni l'élévation, ni la chute de tension ne sont modifiées de façon significative par le sulfate d'atropine à la dose de 1 mg/kg par voie intraveineuse ou par section du nerf splénique.

Les réponses chez le rat sont variables : plus couramment il y a une chute de tension avec 0,25 mg/kg par voie intraveineuse.

Chez le lapin on observe des réponses dépressives après injection intraveineuse de 3 mg/kg de sulfate de triéthylétain. Le triméthylétain est moins actif comme agent dépressif chez ces espèces.

CHAPITRE V

FONCTION EXCRÉTRICE

White [232], le premier, signale que l'étain existe dans les urines lors d'expériences sur le lapin réalisées par injection intraveineuse de tartrate acide de sodium-oxyde stanneux.

White mentionne que l'excrétion urinaire est toujours nettement diminuée au cours des expériences avec les dérivés organiques de l'étain. Il ajoute que l'urine a un poids spécifique plus élevé et contient fréquemment de l'albumine et des cellules épithéliales vésicales.

Frouin, expérimentant sur le chien, trouve une élimination urinaire d'environ 12 % pendant l'administration de 4 g d'étain faite en 7 jours. Cet auteur note que l'élimination urinaire progressivement réduite après l'ingestion de l'étain s'étend sur plusieurs semaines.

Caujolle et ses collaborateurs observent que l'élimination urinaire de l'étain marqué survient très rapidement mais que par suite d'un blocage rénal il n'y a pas de décharge urinaire massive.

Rimington signale que les composés trialcoylétains réduisent fortement l'excrétion des porphyrines urinaires.

Bruggemann et Herok opérant sur le mouton avec l'acétate de triphénylétain marqué décèlent 11,5 µg d'étain par litre d'urine pendant la période d'administration.

Ces auteurs mentionnent que le taux d'étain dans les urines diminue rapidement quand le traitement est interrompu.

Nous avons trouvé de l'étain dans les urines des singes auxquels nous avons administré du diiododiéthylétain.

Les teneurs en étain étaient variables ainsi pour les singes n° 2 et n° 3 respectivement 2,55 et 9,2 mg/kg.

Nous n'avons pas trouvé d'étain, avec les mêmes conditions opératoires, dans des urines humaines.

Kehoe et Cholak ont montré que si certains groupes d'individus n'éliminent pas d'étain par les urines, les américains présentent des teneurs atteignant 0,018 mg/litre.

Stoner a signalé l'importance de l'élimination de l'étain par la bile. Nous avons confirmé ce fait en trouvant chez un singe jusqu'à 25,5 mg d'étain par kg de bile.

Bruggemann et Herok opérant avec l'acétate de triphénylétain marqué sur le mouton observent une élimination de l'étain par les fécès. Cette élimination baisse rapidement après la cessation de l'administration mais elle dure plusieurs semaines. L'élimination fécale du triphenylétain représente une forte proportion de la dose ingérée environ 90 %.

Les mêmes auteurs ont décelé au cours de ces expériences sur la brebis la présence d'étain dans le lait à la concentration de 1,65 µg/litre. L'élimination de l'étain par les glandes mammaires diminue rapidement dans les jours qui suivent la cessation de l'administration de l'acétate de triphénylétain.

CHAPITRE VI

FONCTION MOTRICE

White [233] observe que l'administration continue d'étain affecte les muscles striés chez la grenouille et qu'il semble en être de même chez les rongeurs : l'excitabilité musculaire est apparue diminuée. En réalité ceci est très difficile à déterminer chez le rongeur et il n'est guère possible d'émettre une conclusion formelle à ce sujet. Stoner, Barnes et Janet I. Duff [234] étudient la conduction neuromusculaire. Chez le lapin des doses intraveineuses de sulfate de triéthylétain, allant jusqu'à 3 mg/kg modifient la réponse du tibial antérieur et du gastrocnémien pour des excitations rapides du nerf. La réponse à 500 stimulis/seconde est d'abord modifiée au point que le muscle est incapable de tenir le tétanos. Cet effet est maximum environ 5 minutes après l'injection et le retour à la normale se produit environ 60 minutes après, même à la suite des doses comprises dans la marge mortelle. Les réponses aux taux d'excitation de 200 stimulis/seconde ne sont pas modifiées pour les doses utilisées.

Le sulfate de triméthylétain possède le même effet, bien que moins prononcé.

Par opposition, des réponses normales ont été obtenues avec des taux d'excitation allant jusqu'à 50 stimulis/seconde chez des lapins recevant dans leur nourriture de l'hydroxyde de triéthylétain à 80 p. p. m. et présentant une légère faiblesse des pattes postérieures. Il a été trouvé des réponses normales pour le gastrocnémien dans une expérience sur une poule après injection intraveineuse allant jusqu'à 3 mg/kg de sulfate de triéthylétain.

Sur le muscle droit de la grenouille, le triéthylétain cause une contracture à des concentrations supérieures à 5×10^{-6} M; le tri-

méthylétain possède une action semblable au-dessus de 5×10^{-4} M. Cette action est irréversible et le pentaméthonium (*) n'en est pas antagoniste. Avec des doses inférieures à celles causant des effets directs, le triéthylétain et le triméthylétain sont sans effet sur la réponse du muscle droit de la grenouille à la tubocurarine, à l'acétylcholine et au décaméthonium.

Barnes et Stoner [235] ont étudié le système nerf-phrénique-diaphragme du Rat. Le triéthylétain à la concentration de 1×10^{-5} M conduit à une perte progressive de la réponse du diaphragme aux stimulis isolés. L'absence de réponse est presque complète en une heure et est souvent associée à un degré de contracture; en supprimant l'action du sel on obtient une amélioration.

A 5×10^{-5} M il est obtenu rapidement une absence complète de réaction et une contracture marquée et irréversible.

A $2{,}5 \times 10^{-6}$ M il n'y a pas de changement dans la réponse aux stimulis isolés pendant au moins 2 heures, mais ensuite la préparation ne tient plus un tétanos pour 500 stimulis seconde appliqués pendant 5 secondes. En aucun cas, la préparation n'est revenue à l'état normal après élimination du triéthylétain.

A 1×10^{-5} M le tétanos n'est plus tenu pour 50 stimulis/seconde.

RÉSUMÉ

Les dérivés organiques de l'étain agissent sur toutes les fonctions physiologiques des animaux.

Le tube digestif est irrité, stimulé dans ses mouvements, même par introduction veineuse. Les sels de dibutylétain déterminent chez les rats et les souris, mais non chez les lapins et les cobayes, une lésion de la voie biliaire par suite de l'existence d'un trajet commun des canaux biliaires et pancréatiques.

Le système nerveux s'œdématie sous l'action des dérivés trialcoylétains, mais surtout des dérivés triéthylés. Il en résulte d'abord une excitation, puis un effet paralysant.

Le parenchyme pulmonaire se congestionne, s'œdématie, devient le siège d'embolies sous l'action des dérivés organiques de l'étain.

Le système circulatoire est stimulé par les faibles doses et subit un effet déprimant secondaire avec les fortes doses.

La conduction neuromusculaire est modifiée, le muscle ne pouvant tenir le tétanos. La réponse du diaphragme aux stimulis isolés du nerf phrénique diminue et disparaît sous l'effet du triéthylétain.

(*) Pentaméthonium : hydroxyde de pentaméthylène bistriméthylammonium

$$(CH_3)_3N - (CH2)_5 - N - (CH3)_3OH_2$$

CINQUIÈME PARTIE

ÉTUDE DES EFFETS DES DÉRIVÉS DE L'ÉTAIN SUR LES CELLULES ET LES TISSUS

L'action toxique des composés organiques de l'étain a été étudiée sur les animaux par les méthodes histologiques et biochimiques et chez l'homme par la méthode histologique.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

I. — EXAMEN MACROSCOPIQUE

Les constatations anatomiques *in vivo* chez l'homme, lors des interventions chirurgicales décidées devant un tableau clinique alarmant, ont montré une lésion essentielle expliquant la symptomatologie : l'œdème aigu du tissu nerveux. Les vérifications anatomiques *post-mortem* ont confirmé cet œdème intense caractéristique du tissu nerveux, et ont montré une congestion banale des autres viscères.

Nous avons fait des observations identiques sur les nombreux animaux, d'espèces très variées, que nous avons intoxiqués.

II. — EXAMEN MICROSCOPIQUE

1) Système nerveux.

En 1957 Magee, Stoner et Barnes [236] étudient l'œdème du système nerveux central provoqué par les composés triéthylétains chez le rat. Une première série d'observations porte sur des animaux nourris avec 20 p.p.m. d'hydroxyde de triéthylétain pendant 3 jours. Les coupes de moelle, de cervelet, de cerveau colorées à l'hématoxyline-éosine, montrent de petits espaces intersticiels dans la substance blanche parfois confluents, tandis que la substance grise possède un aspect normal. 6 jours plus tard les espaces intersticiels sont devenus considérablement plus larges et plus fréquemment confluents. Après 9 jours, la lésion est encore plus avancée, et au bout de 14 jours les animaux sont paralysés, des changements importants sont visibles sur les coupes colorées à l'hématoxyline-éosine. La substance blanche est très peu teintée, donne l'impression de transparence, ce qui fait ressortir très nettement la substance grise. Les sections transverses de la moelle, du cervelet, du cerveau, montrent un aspect réticulé de la substance blanche non observé dans les nerfs périphériques, mais développé dans le nerf optique. Les espaces réticulés sont variables de dimensions et de formes, ils confluent. Il n'y a aucun élément coloré dans les espaces et il n'y a pas de réaction cellulaire. Les lésions sont plus évidentes dans la substance blanche périphérique que dans celle au contact de la matière grise. Ces aspects sont confirmés dans les préparations faites par les méthodes de Weigert-Pal, Bialchowbsky, Holzer, Soudan IV, aucune altération cellulaire n'est observée, en particulier des cellules de Purkinje du cervelet.

La lésion décrite précédemment s'est révélée réversible malgré son étendue et son importance. Il n'y a pas de lésion permanente des cellules nerveuses, ni de processus de démyélinisation comme il s'en produit avec les dérivés alkylmercures.

Gruner [237] a procédé à l'examen histologique du système nerveux chez la souris, le singe et l'homme, après ingestion de diiododiéthylétain préparé selon la première technique décrite. Dans l'ensemble les images obtenues sont identiques chez l'homme et chez l'animal. Il s'agit essentiellement d'un œdème de la substance blanche touchée dans son ensemble, mais l'aspect le plus frappant est celui des centres ovales. L'œdème se traduit dans la pâleur myélinique au Loyez et la coloration gris bleuté au Masson. La pâleur s'étend de la région sous-corticale au centre, les fibres en U étant

grossièrement épargnées. Il ne s'agit pas d'une pâleur diffuse, mais de la juxtaposition d'innombrables micro-aréoles donnant à l'axe blanc un aspect très finement criblé. La microglie n'est pas modifiée; la macroglie possède un cytoplasme gonflé, granuleux, très pâle. L'oligoglie est tuméfiée. Les veines de moyen calibre sont le siège de stases; en quelques points apparaissent des phlébothromboses sans aucun signe inflammatoire. L'œdème est plus net autour des veines, surtout dans les régions moins touchées. Les artères sont normales. Les neurones ne montrent aucun signe lésionnel, ni gonflement aigu, ni liquéfaction.

Les noyaux gris montrent une imbibition légèrement supérieure à celle du cortex. Dans la corne d'Ammon où les neurones sont normaux, on voit dans l'axe gris quelques halos périveineux d'œdème. Le cortex cérébelleux est normal ou montre un gonflement de la couche innominée. L'épendyme est intact avec un œdème sous-épendymaire, surtout net chez les singes. Les plexus choroïdes sont normaux.

Contrairement aux observations précédentes, les examens histologiques des tissus après action des composés tétraalcoylétains, mettraient en évidence une lyse des cellules de Purkinje du cervelet (Meynier [238]).

2) Foie, canal biliaire et autres organes.

Gruner [239] a trouvé que l'atteinte hépatique est constante chez les souris et les singes; elle consiste en une grosse vaso-dilatation, un œdème intense, des petites hémorragies, une prolifération des cellules de Küpffer.

Les autres viscères : reins, surrénales, en particulier, sont moins lésés.

Meynier [240] décrit une diminution de la basophilie du cytoplasme des cellules du foie sous l'action des dérivés tétraalcoylétains. Magee, Stoner et Barnes [247] dans leurs travaux sur le diéthylétain n'observent pas d'anomalie dans le foie.

Barnes et Magee [242] étudient en détail les lésions du canal biliaire par les *sels de dibutylétain*. Cette étude nécessite un rappel de la disposition anatomique du canal biliaire chez le *rat*. En quittant le foie, le canal biliaire se trouve libre à côté de l'artère hépatique et de la veine porte. Puis il chemine à travers le pancréas jusqu'à ce qu'il atteigne le duodénum. Dans cette partie de son trajet, il est atteint par de nombreux canaux apportant la sécrétion pancréatique. En atteignant le duodénum, le conduit biliaire possède un court trajet intramural. La paroi du canal biliaire est fibreuse et ne comporte pas de couches musculaires. Il est bordé

par un épithélium bas à colonnes avec de nombreuses cryptes donnant à la bordure une apparence glandulaire. A mesure que le canal glandulaire approche du duodénum, le nombre des cellules en doigt de gant de la bordure du conduit augmente et à son orifice il est difficile de distinguer l'épithélium du canal médullaire de la bordure duodénale. Il n'existe pas de sphincter, mais le muscle duodénal joue le rôle de sphincter.

Le tout premier stade de la lésion de la voie biliaire peut être vu 4 heures après une dose orale de 50 mg/kg ou 30 minutes après une injection intra-veineuse de chlorure de dibutylétain. Il s'agit d'un œdème autour du canal biliaire avec apparition de cellules libres colorées en rose. Les vaisseaux sanguins sont congestifs. Les acini du pancréas environnant le canal biliaire perdent une partie de leur cytoplasme basophile. A la 8e heure, les lymphatiques des espaces portes sont dilatés par une substance amorphe colorée en rose. A la 14e heure, s'observe une coupure de l'épithélium de la portion intrapancréatique du conduit biliaire. La paroi du conduit est épaissie par un liquide d'œdème, l'exsudat s'étend, mais loin de l'œdème, le pancréas apparaît sain. Le foie ne montre pas d'autre lésion que l'œdème des espaces portes. A la 48e heure la lésion de la paroi du conduit biliaire extra-hépatique est plus extensive et des signes de l'organisation du tissu inflammatoire apparaissent. Il existe une inflammation aiguë des espaces portes du foie. A ce stade la lésion est réversible.

Des doses répétées aggravent la lésion. La paroi du canal biliaire est largement détruite et remplacée par du tissu granuleux. L'épithélium de la lumière peut être complètement détruit mais des cellules épithéliales survivent dans les cryptes et certaines sont en mitoses. Dans la lumière les débris nécrotiques obstruent partiellement ou même complètement le canal. La partie supérieure du canal biliaire loin du pancréas montre une lésion inflammatoire beaucoup moins évidente, mais elle peut se trouver extrêmement dilatée. Dans le foie, après des doses répétées, l'inflammation des espaces portes leur donne une nuance excessive; les canaux biliaires dont les parois sont lésées sont ensuite remplis par un exsudat inflammatoire. L'inflammation peut aussi atteindre les parois des vaisseaux sanguins des espaces portes. Les cellules hépatiques voisines montrent un degré d'atteinte proportionnel à la sévérité de la lésion des espaces portes. Les modifications dans le pancréas sont toujours limitées à la partie entourant le canal biliaire et se traduisent par un exsudat inflammatoire. Le duodénum ne montre pas d'anomalie dans la partie intra-murale du canal biliaire ni dans le duodénum proprement dit.

La *souris* est affectée par une dose unique ou des doses répétées

par voie orale de 20 à 50 mg/kg de dichlorure de dibutylétain. La lésion la plus frappante est une détérioration étendue du foie avec de nombreux foyers de nécrose. La vésicule biliaire n'est pas affectée, mais le canal biliaire et le pancréas environnant présentent des modifications comme celles observées chez le rat.

Chez les *lapins* intoxiqués par des doses répétées de 25 à 30 mg/kg de dichlorodibutylétain, il n'est pas observé de lésions de la vésicule ou des voies biliaires; les cobayes sont plus tolérants au dichlorure de dibutylétain et ne présentent pas d'altération des voies biliaires du foie ou du pancréas.

La pathogénie de la lésion du canal biliaire chez le rat a été étudiée en détail par Barnes et Magee [243]. Le trait saillant de l'empoisonnement du rat par les sels de dibutylétain est la lésion subie par la partie basse du canal biliaire. Un certain nombre d'expériences ont été menées afin d'essayer d'expliquer l'origine de cette lésion.

Si le canal biliaire est lié au-dessus du pancréas avant que le dibutylétain soit administré, il ne se développe pas d'œdème du pancréas ni de lésions de la partie basse du canal biliaire. Le passage de la bile est donc essentiel pour que la lésion se produise. Cependant, le fait que la lésion est toujours beaucoup plus sévère dans la portion pancréatique du canal suggère que le suc pancréatique peut jouer un rôle dans son développement; une possibilité réside dans le fait que les enzymes tels que le trypsinogène soient secrétés sous forme de trypsine active. Aux fins de vérifications, le suc pancréatique est extrait à des intervalles après avoir donné du dibutylétain par la bouche. Les tests sur gélatine ne montrent aucune activité trypsique comme dans le cas de rats normaux, mais ce suc devient actif après addition d'un extrait salin duodénal. La bile provenant de rats normaux ainsi que celle de rats intoxiqués n'ont pas d'activité trypsique par elles-mêmes et ne sont pas capables d'activer le suc pancréatique provenant de rats normaux ou intoxiqués.

Si les secrétions pancréatiques jouaient un rôle soit dans le début ou dans le développement de la lésion biliaire, la gravité pourrait être influencée en modifiant la secrétion pancréatique. La secrétion pancréatique d'un groupe de rats est donc stimulée par une injection sous-cutanée de 0,01 mg/kg de carcholine ou chlorure de carbamylcholine [$H_2N - CO - O - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_3$] Cl 1 h 1/2, 3 h et 5 h après une prise orale de 50 mg/kg de dibutylétain. Dans un autre groupe les secrétions pancréatiques sont inhibées par du Diamox (acétazolamide) 150 mg/kg donné 1 h 1/2, 3 h et 5 h après le dibutylétain. Les animaux sont sacrifiés à la 24e heure et il n'est pas observé de différences importantes dans les lésions produites.

Ainsi l'expérimentation montre que la lésion essentielle chez les rats intoxiqués par les sels de dibutylétain est localisée à la partie basse de la voie biliaire.

Le résultat de cette lésion initiale est que la bile se répand dans les parties voisines du pancréas et un œdème coloré en jaune se développe localement. Bien que cette extravasation débute de bonne heure, moins de 60 minutes après l'injection intraveineuse, moins de 4 heures après une dose orale, elle ne persiste pas longtemps; il n'y a pas une fuite considérable de bile dans la cavité péritonéale dans les premiers stades de l'intoxication, mais cela peut arriver plus tard lors de la rupture du canal distendu. Le résultat est une péritonite avec dégénérescence graisseuse étendue. La lésion initiale de la voie biliaire avec diffusion de bile met en route une série de processus qui peuvent conduire éventuellement à des transformations sérieuses dans le conduit biliaire et le pancréas adjacents. Parfois la réparation avec restauration de la fonction peut être complète en moins d'une semaine ou deux, mais un conduit plus sévèrement touché peut rester altéré pour des périodes de plus d'une année. Des modifications ultérieures sont influencées par le degré d'obstruction au flux biliaire: l'épithélium de la lumière du conduit est lésé et peut être complètement détruit à un stade précoce, mais des ilôts d'épithélium survivent dans les cryptes et croissent rapidement pour former une nouvelle bordure au canal endommagé. Les débris nécrotiques peuvent cependant s'accumuler dans le conduit dilaté et empêcher l'écoulement de la bile. La terminaison duodénale des conduits biliaires n'est pas lésée bien qu'il soit possible que le spasme puisse en occlure l'ouverture. L'éventualité du spasme pylorique prolongé après ingestion du dibutylétain est évoquée dans la découverte d'un estomac toujours distendu par du liquide 24 heures plus tard. L'obstruction au flux biliaire produit une distension de la partie haute du canal entraînant des lésions du foie; la lésion inflammatoire des espaces portes est probablement une extension de la lésion vue plus bas ou peut résulter de l'infiltration de la bile tout au long du trajet biliaire. L'inflammation porte sur les parois des vaissaux principaux dans l'espace porte amenant la thrombose avec des plages très localisées de nécrose ressemblant aux infarctus trouvés dans le parenchyme hépatique. La prolifération des canaux intra-hépatiques peut refléter l'obstruction de la voie biliaire principale car cela se voit souvent après une simple obstruction mécanique du conduit par une ligature. S'il y a passage de la bile tout au long du canal biliaire, la lésion est plus importante à la partie basse en raison de la présence du pancréas. Le suc pancréatique recueilli à l'aide d'une canule est secrété non modifié mais il se pourrait que, ce suc venant

au contact avec les débris cellulaires provenant de la lésion du canal, les enzymes puissent être activés et ainsi aggraver la lésion dans ce voisinage. La bile échappée du conduit peut pénétrer dans les acini pancréatiques et leur faire libérer localement leurs secrétions.

3) Autres organes.

Magee, Stoner, Barnes [244] étudiant l'action des dérivés triéthylés de l'étain sur le rat ne notent pas d'anomalie histologique de la rate, des reins et du pancréas. Les altérations portent uniquement sur les testicules qui sont atrophiés.

Caujolle et ses collaborateurs [245] observent une perturbation de l'équilibre leucocytaire du sang circulant chez la souris traitée par différents tétraalcoylstannanes. Il se produit une diminution relative du taux des granulocytes neutrophiles avec augmentation du taux des lymphocytes. Ces variations sont plus ou moins importantes selon la voie d'administration et le délai d'observation.

CHAPITRE II

ÉTUDE BIOCHIMIQUE

I. — COUPES DE TISSUS

Barnes et Stoner [246] signalent à la suite d'Aldridge et Cremer [247] que l'action la plus importante des *dialcoylétains* est une inhibition des d-céto-acides oxydases, ce qui est une ressemblance avec l'action de l'acide phénylarsénique. Quand les dialcoylétains ou l'acide phénylarsénique sont ajoutés au cerveau de lapin sauvage, tous deux inhibent le transport de l'oxygène et conduisent à l'accumulation de pyruvate. Quand ces corps sont ajoutés au métabolisme des mitochondries, tous deux diminuent la consommation d'oxygène sans abaisser le rapport phosphore-oxygène. Ces effets sont obtenus avec toute la série des dialcoylétains jusqu'au di-n-hexyléthylétain compris. La ressemblance dans ce comportement avec l'acide phénylarsénique est très étroite. Ce dernier composé produit des lésions des voies biliaires dans plusieurs espèces.

Les effets biochimiques des dialcoylétains et de leurs composés peuvent être prévenus par le BAL, mais pas par le glutathion. La grande affinité des dialcoylétains pour le BAL peut être démontrée *in vitro*, et il n'y a seulement qu'une légère réaction avec le glutathion. Bien que le BAL prévienne complètement l'accumulation des d-céto-acides produits par les di-alcoylétains, ces composés apparaissent se distinguer de l'acide phénylarsénique en possédant une autre action quoique non identifiée. On ne sait pas où cette action se porte *in vivo*.

Le métabolisme de coupes de tissus de reins après addition de triéthylétain *in vitro* a été étudié. L'activité respiratoire de la plu-

part des tissus (foie, rein, cœur, diaphragme, intestin grêle) n'est pas affectée par une concentration de 3×10^{-7} à 3×10^{-6} M de triéthylétain mais la consommation d'oxygène par des coupes de cortex cérébral, de substance blanche ou de moelle épinière métabolisant le glucose est diminuée. Des concentrations beaucoup plus élevées, vingt fois supérieures de triéthylétain ont été essayées et ne produisent aucun effet sur les autres tissus. L'effet sur les coupes de cortex cérébral n'est pas réversible en les transférant dans un milieu incubateur neuf. Cet effet avec les coupes du système nerveux central n'est pas dû à une augmentation de concentration de triéthylétain dans le tissu, car il a été montré que tous les tissus suspendus dans des milieux prennent le triéthylétain dans les mêmes proportions. Parmi les autres caractéristiques de l'effet du triéthylétain sur les coupes du système nerveux central, on trouve une augmentation de la concentration en lactate du milieu, avec une chute de la teneur en pyruvate et une augmentation de la consommation de glucose dans des conditions aérobies. Dans les conditions anaérobies, le triéthylétain déprime les deux : la consommation du glucose et la formation de lactate. Il est très intéressant de trouver les mêmes résultats pour des coupes préparées à partir d'organes de rats ou de souris injectés avec le triéthylétain. Cremer [248] a montré que dans les coupes du cerveau de rat ayant reçu du triéthylétain la respiration est fortement inhibée et le métabolisme est ralenti. Pour les coupes préparées avec d'autres tissus de ces rats, le comportement est identique à celui des coupes faites avec les témoins. La plus forte concentration en triéthylétain est réalisée dans les erythrocytes et dans le foie. La concentration de triéthylétain dans les coupes de cerveau de rats injectés a été déterminée; il a été montré qu'une perturbation métabolique similaire apparaît quand le triéthylétain est ajouté *in vitro* à des coupes de cerveaux normaux afin de reproduire la même concentration dans la coupe.

L'effet des composés trialcoyles est tout à fait distinct de celui des composés dialcoyles; alors que le BAL se combine avec le dialcoylétain et prévient ses effets biochimiques, il n'a pas d'action sur la réponse aux trialcoylétains pour lesquels il a très peu d'affinité *in vitro*. Le glutathion est aussi sans effet. L'action sur les préparations cellulaires de cerveau de lapin sauvage est tout à fait semblable à celle qu'il a sur les tranches de cet organe. Avec le glucose, le lactate comme substrat, les concentrations de diéthylétain de 10^{-4} à 10^{-5} M abaissent la consommation d'oxygène et la concentration de pyruvate est ainsi diminuée. Il a été prouvé que cette action n'était pas due à l'inhibition de la dihydrogénase lactique.

L'effet des composés trialcoylétains sur l'activité métabolique des mitochondries hépatiques isolées a été recherché par Aldrige [250]. Les mitochondries utilisées dans ces expériences ont un taux d'oxydation du substrat bas. Dans un milieu d'électrolytes à 37°C, ce taux est susceptible d'être augmenté, multiplié par 3 ou 4 par addition de 2-4-dinitrophénol ou par des systèmes utilisant l'adénosine triphosphate, par exemple, par addition d'apyrase, d'hexokinase et glucose. Les mitochondries ont une activité adénosine triphosphatase négligeable. La technique expérimentale d'Aldrige utilisant les mitochondries même activées et les mitochondries stimulées fournit deux tests; en présence d'apyrase ou d'hexokinase et glucose, l'oxydation stimulée est certainement couplée avec la phosphorylation. Les composés des séries trialcoylétains au-dessus du tri-n-éthylétain inhibent les deux : l'oxydation non activée et l'oxydation activée, cette dernière étant plus sensible. Les triéthyl, tri-n-propyl, tri-iso-propyl et tri-n-butyléthain inhibent tous l'oxydation activée à la concentration de 10^{-6} M. Le triméthyl, le tri-n-éthylétain sont moins actifs. Les composés les moins élevés dans les séries causent une stimulation considérable de la respiration mitochondriale non activée à des concentrations en-dessous de celle causant l'inhibition. A ce point de vue le triméthyl et le triéthylétain sont également actifs, mais l'activité décroît avec les composés plus élevés à partir du tri-n-butylétain qui est très actif.

Ces composés inhibent aussi la phosphorylation oxydative, y compris ceux qui l'associent avec l'oxydation du succinate, le triéthylétain étant le composé le plus actif. L'effet de ce composé peut être dû à des concentrations de puissance 10^{-7} M, de telle sorte qu'il est l'inhibiteur le plus actif connu jusqu'à présent de la phosphorylation oxydative. Il a été montré que ses effets ne sont pas dûs à la perte des enzymes essentiels par les mitochondries. Il est intéressant de comparer l'activité des composés trialcoylétains sur les mitochondries isolées, avec sa toxicité sur l'animal entier et comme fongicide. Sur l'animal entier, le triéthylétain est aussi le plus toxique, mais il y a une décroissance progressive de l'activité avec les composés plus élevés qui n'est pas vue *in vitro* où il n'y a pas de perte sérieuse d'activité jusqu'à ce que le tri-n-éthylétain soit atteint. Le maximum de l'activité antifongique paraît être sans corrélation avec ces découvertes. En étudiant l'effet de ces composés sur l'adénosine triphosphatase de la mitochondrie et particulièrement sous certaines conditions quand elle a été activée par le 2-4-dinitrophénol, Aldrige [251] a été capable de formuler des conclusions au sujet du mode d'action de ces composés sur les mitochondries. Les constituants des séries au-

dessous du tri-n-octylétain causent une activation de la triphosphatase adénosine latente dans la mitochondrie, mais seuls le triméthyl et le triéthylétain ont un effet prononcé. Cette action explique l'effet de ces composés dans l'augmentation de la consommation d'oxygène des préparations mitochondriales non activées. Le mécanisme de cet effet n'est pas clair mais il n'est pas dû à une lésion structurale de la mitochondrie. Ainsi le composé le plus actif, le triméthylétain ne produit aucun gonflement de la mitochondrie, quelle que soit la concentration. Un autre type d'activation de la triphosphatase adénosine de la mitochondrie est vu à de très hautes concentrations quand l'oxydation est complètement inhibée et ceci est dû probablement à une lésion de la mitochondrie.

Les composés trialcoylétains à l'exception du tri-n-octylétain inhibent aussi l'activation de la triphosphatase adénosine mitochondriale par le 2-4-dinitro-phénol. En ceci ils diffèrent des inhibiteurs respiratoires tels que le cyanure, l'acide phénylarsénique et les dialcoylétains. Le fait que les concentrations requises pour un tel effet sont les mêmes que celles demandées pour inhiber l'oxydation stimulée par le 2-4-dinitrophénol, suggère que le point d'action des trialcoylétains est le même que celui du 2-4-dinitrophénol, bien que le mode d'administration n'ait pas besoin d'être le même. Pour cette raison on peut penser que les trialcoylétains inhibent un maillon dans la chaîne de transfert d'énergie entre le transport de l'électron et la formation d'adénosine triphosphate. Les résultats obtenus excluent la possibilité que l'effet total soit dû à la combinaison d'une activation de l'adénosine triphosphatase et à l'inhibition du transport d'électron.

Bien qu'il ait été possible de définir avec précision l'action biochimique des triéthylétains sur des préparations cellulaires étudiées isolément, l'information ainsi obtenue ne permet pas d'offrir une explication immédiate de l'action toxique des triéthylétains sur l'animal entier. Des changements pathologiques sont produits dans le cerveau, rien n'est visible dans le foie, en dépit du fait que la concentration du triéthylétain est plus forte dans le foie que dans le cerveau. Une chute de la température dans le foie doit cependant indiquer que le diéthylétain a eu de l'effet sur son métabolisme. Cependant dans aucun organe, il n'y a de chute du taux de composés phosphatés riches en énergie, comme cela pourrait être attendu lors de l'administration d'une substance qui a un effet aussi puissant d'inhibition sur leur synthèse par les préparations mitochondriales. Il n'y a pas de différence frappante entre les actions biochimiques du triméthyl et du triéthylétain *in vitro*, encore que chez l'animal entier les différents comportements durant

l'intoxication sont liés à l'impossibilité du dialcoylétain à produire l'œdème cérébral bien qu'il soit presqu'aussi toxique que le triéthylétain. Cette difficulté de définir exactement le mode d'action d'un poison chez l'animal entier est rencontrée dans beaucoup de cas, même lorsque des études entreprises *in vitro* paraissent fournir une base à une explication rationnelle.

En ce qui concerne le *tétraéthylétain*, ce dernier corps est inactif quand il est ajouté à des tranches de cerveau *in vitro*. Cependant quand il est injecté chez le rat, il produit après une période de latence le même tableau que le triéthylétain. Cremer [262]. Des tranches de cerveau préparées provenant de rats traités avec le tétraéthylétain se conduisent de la même façon que celles provenant de rats ayant reçu du triéthylétain. Les études faites *in vitro* ont montré que le lieu le plus important pour la transformation du tétraéthylétain en triéthylétain était le foie (Crêmer [253]). Une petite part de la conversion peut être effectuée par les cellules du rein, mais les autres tissus tels que le cerveau sont complètement inactifs. Les besoins pour cette transformation *in vitro*, sont l'oxygène, la nicotinamide, le magnésium, le triphosphopyridine nucélotide. La réaction est inhibée par l'acétate de 2-diéthylamino-éthyl-diphényl-propyle. Les rats femelles réalisent cette transformation beaucoup plus lentement que les rats mâles. Après cette transformation du tétraéthylétain en triéthylétain il ne semble pas qu'il y ait de dégradation en diéthylétain. Cette transformation d'un tétraalcoylmétal en un trialcoyle a été observée également pour le plomb tétraéthylé.

2) Organes isolés.

Barnes et Stoner [254] ont étudié l'effet du triéthylétain sur l'intestin isolé. Ce dérivé inhibe la consommation d'oxygène et le transport de l'eau et du glucose à des concentrations de 10^{-6}, à 10^{-5} M. L'utilisation du glucose par l'intestin n'est pas inhibée jusqu'à ce que la concentration atteigne 2×10^{-4} M. Sur cette préparation le triéthylétain est dix fois plus actif que le 2-4-dinitrophénol comme inhibiteur du transport. Les deux composés réduisent l'adénosine triphosphate contenue dans la préparation, mais la corrélation entre le degré d'inhibition de transport et la chute du taux d'adénosinetriphosphate est beaucoup plus étroite dans le cas du 2-4-dinitrophénol. L'effet du triéthylétain sur le transport est aussi observé chez l'animal entier où il est cent fois moins actif qu'*in vitro*.

3) Organes in situ.

a) *Variations de l'hydratation.*

Magee, Stoner et Barnes [255] ont montré que la teneur en eau du cerveau et de la moelle est nettement plus grande chez les rats qui reçoivent de l'hydroxyde de triéthylétain. L'augmentation de la teneur en eau de la moelle est particulièrement frappante quand les rats sont gravement paralysés. Cette modification du tissu nerveux est cependant réversible lorsque les rats sont soumis à un régime normal pendant 130 jours. Les doses fatales de sulfate de triéthylétain n'entraînent pas d'élévation de la teneur en eau du foie et des reins.

b) *Distribution des électrolytes.*

Les déterminations du potassium et du sodium dans le cerveau et la moelle de rats nourris avec 20 p.p.m. d'hydroxyde de triéthylétain, pendant 10 jours et 14 jours, montrent une élévation marquée de la teneur en sodium, et une fixité du taux du potassium quand on rapporte au poids sec. Dans des intoxications aiguës par injection intrapéritonéale de 10 mg/kg de sulfate de triéthylétain, il existe une augmentation importante de la teneur en sodium du cerveau et de la moelle à la 24^{e} heure et une réduction du taux de potassium.

Le dichlorure de diéthylétain à la même dose n'a pas d'effet sur les taux de sodium et de potassium du cerveau et de la moelle.

Avec un régime à 20 p.p.m. d'hydroxyde de triéthylétain dans la nourriture du rat pendant 11 à 16 jours, il n'y a pas de variation des taux de sodium et de potassium dans le plasma.

c) *Teneurs en lipides et acides nucléiques.*

Chez des rats nourris pendant 9 jours avec une nourriture renfermant 20 p.p.m. d'hydroxyde de diéthylétain suivis de 6 jours à 10 p.p.m., il n'est pas noté de variation des taux d'acide nucléique total, des lipides totaux, des phospholipides et du cholestérol dans le cerveau et la moelle.

Magee, Stoner et Barnes [256] ont montré que les composés trialcoylétains n'altèrent pas la perméabilité de la barrière sanguine cérébrale en mettant en œuvre les techniques de coloration, de la répartition de la sulfanilamide et de la distribution du phosphore 32.

Les effets sur l'incorporation de phosphore radioactif dans les tissus sont étudiés sur le système nerveux et le foie chez le rat après administration de triéthylétain. Le déplacement du phosphore 32 du plasma est diminué chez le rat recevant du triéthyl-

étain. La pénétration dans le cerveau est faible, mais son entrée dans le foie n'est pas changée. Dans le cerveau la répartition dans la fraction phosphatée acide soluble est la même que chez le témoin excepté que la radio-activité relative de la diphospho-pyridine nucléotide est réduite. Il y a également une chute de la radio-activité des fractions de lipides et de phosphates résiduels correspondant au total du phosphate acide soluble. Mais il n'y a pas d'empêchement au passage du phosphore 32 dans la portion phosphatée riche en énergie, ceci peut indiquer une utilisation réduite de l'énergie chimique par le système nerveux central après action du triéthylétain.

Dans le foie, le triéthylétain n'affecte pas la distribution du phosphate 32 dans la fraction acide soluble. La quantité de phosphate lipidique marqué est réduite, mais l'activité relative spécifique de la fraction de phosphate résiduel est légèrement augmentée. Ceci est probablement dû à une augmentation d'absorption du phosphate 32 par cette fraction. Il est assez surprenant, font remarquer Stoner et Threlfall [257] que la pénétration du P^{32} dans le système nerveux central soit empêchée par le triéthylétain. En effet ceci pourrait être en rapport avec un ralentissement de la circulation sanguine mais il y a lieu de remarquer que dans ce cas la pénétration du P^{32} dans le foie devrait être également réduite et que de plus une ischémie cérébrale devrait faire baisser les taux du phosphocréatine et d'acide adénosine triphosphorique. Sous l'action du triéthylétain la température s'abaisse dans le cerveau et le foie. On peut penser que la réduction de la pénétration du P^{32} dans le cerveau est due à la plus grande sensibilité à la température de la barrière sanguine cérébrale.

Après sa pénétration dans le cerveau le P^{32} paraît distribué sans changement aux phosphates riches en énergie : phosphocréatine, A.T.P. et A.D.P. Les effets observés du triéthylétain sur l'incorporation du P^{32} dans le système nerveux, en particulier la réduction d'activité du D.P.N., des phospholipides et de la fraction de P. résiduel, suggèrent une interférence avec l'utilisation de l'énergie chimique. Bien que le P^{32} puisse être incorporé dans les phosphates riches en énergie sa distribution est perturbée. En cela, l'action du triéthylétain ressemble à celle du pentobarbital de sodium (Dawson et Richter [258]) et la chlorpromazine (Ansell et Dohmen [259]). Cette ressemblance peut résulter seulement de la baisse de la température tissulaire produite par ces substances. Le triéthylétain provoque une diminution de la production de chaleur et une vasodilatation périphérique qui accélère la perte de chaleur. Si la perte de chaleur est réduite par élévation de la température ambiante à 30° les symptômes de l'intoxication par le

triéthylétain chez le rat sont exagérés. La façon selon laquelle l'énergie est libérée sous forme de chaleur pendant l'oxydation dans les tissus est incomplètement connue, ainsi que la manière dont ce processus est contrôlé.

Les inhibiteurs métaboliques se classent en deux groupes, soit qu'ils abaissent ou qu'ils élèvent la température corporelle. Avec le triéthylétain, la chlorpromazine et les dérivés barbituriques la chute de la température tissulaire, par diminution de la demande d'énergie métabolique, peut comporter des mécanismes compensateurs pour préserver les taux de phosphocréatine et d'A.T.P. Pour le 3-5-dinitro-o-crésol cette compensation ne peut être efficace en raison de l'augmentation de température tissulaire. L'interprétation de l'action du triéthylétain chez l'animal entier est encore plus compliquée du fait des changements dans le foie où la concentration du triéthylétain est beaucoup plus forte que dans le cerveau. L'incorporation du P^{32} dans les phospholipides est aussi troublée par la quantité d'acide soluble adénine nucléotide qui est augmentée dans le foie, comme l'est la relative activité spécifique de la fraction du phosphore résiduel. La difficulté de l'interprétation des changements dans la radio-activité de la fraction de phosphore résiduel est discutée par Davidson, Frazer et Hutchison [260] en particulier en regard de sa contamination possible à partir des autres fractions. Tous ces travaux font apparaître les difficultés rencontrées pour expliquer la toxicité des inhibiteurs métaboliques et établir une concordance entre les études réalisées *in vitro* et *in vivo*.

Les effets sur l'*incorporation du carbone* 14 *des acides aminés* marqués des protéines tissulaires du rat ont été étudiés par J. Cremer [261]. Cet auteur utilise la méthode de Sinkin et Work pour mettre en évidence l'effet de doses léthales intrapéritonéales de sulfate de triéthylétain sur l'incorporation du carbone 14 des acides aminés marqués dans les protéines tissulaires. 15 minutes après l'injection du triéthylétain, l'incorporation du carbone 14 est inchangée. 2 heures après, l'incorporation dans la protéine pancréatique est abaissée de 50 % et à la 24e heure, quand l'incorporation dans ce tissu est normale, l'incorporation dans la protéine hépatique est élevée de 50 %. Par ailleurs, il n'y a pas de changement durant ce temps pour l'incorporation dans le rein ou le cerveau après l'administration de triéthylétain.

RÉSUMÉ

Les dérivés du triéthylétain provoquent chez les animaux et l'homme un œdème intersticiel du système nerveux central sans lésion visible des cellules nerveuses ni processus de démyélinisation. Les noyaux gris centraux montrent une inhibition légèrement supérieure à celle du cortex. Selon les auteurs le foie est ou n'est pas lésé, en tous cas les autres organes le sont peu.

Les sels de dibutylétain déterminent une lésion de la portion basse du canal biliaire chez le rat et la souris mais pas chez le lapin et le cobaye. Cette différence est en rapport avec la disposition anatomique du canal biliaire et des canaux pancréatiques qui confluent chez le rat et la souris.

Les tétraalcoylstannanes entraînent une diminution du taux des granulocytes neutrophiles avec augmentation du taux des lymphocytes. Les dérivés dialcoylétains jusqu'au di-n-hexyléthylétain inhibent les α céto acides oxydases des coupes de cerveau et des préparations mitochondriales. Cet effet peut être prévenu par le BAL, mais pas par le glutathion. Le métabolisme du glucose par des coupes de cortex cérébral, de substance blanche ou de moelle épinière est diminué pour une concentration de 3×10^{-7} M de triéthylétain alors que celui de coupes de foie, rein, cœur, n'est pas affecté. Le triéthylétain agissant en aérobiose sur des coupes de système nerveux central, il est observé une augmentation de la concentration en lactate, une chute de la teneur en pyruvate et une augmentation de la consommation de glucose. En anaérobiose le triéthylétain réduit la consommation de glucose et la formation de lactate. Il en est de même pour des coupes préparées à partir d'organes de rats ou de souris injectés avec du triéthylétain. Le BAL n'a pas d'action sur les effets du triéthylétain. Les dérivés trialcoylétains inhibent à la concentration de 10^{-6} M l'oxydation activée ou non des mitochrondries hépatiques. Pour une concentration moins élevée les composés les moins élevés dans les séries causent une stimulation de la respiration mitochondriale.

Les dérivés trialcoylétains inhibent la phosphorylation oxydative de telle sorte que le triéthylétain est l'inhibiteur le plus actif connu. Le tétraéthylétain est inactif sur des coupes de cerveau *in vitro*, mais par injection au rat il devient actif par suite d'une transformation en triéthylétain au niveau du foie. Le triéthylétain élève les teneurs en eau et sodium du cerveau et de la moelle et abaisse le taux de potassium.

Le triéthylétain diminue dans le plasma du rat le déplacement du P^{32}, la pénétration dans le cerveau est faible mais normale dans le foie. Dans le cerveau la répartition du P^{32} dans la fraction phosphatée acide soluble est la même que chez les témoins, mais la radioactivité relative de la diphosphopyridine nucléotide, celle des fractions de lipides et de phosphates résiduels sont réduites. La difficulté de l'interprétation des changements dans la radioactivité de la fraction de phosphore résiduel ne permettent pas de fournir une explication satisfaisante de la toxicité des inhibiteurs métaboliques.

CONCLUSIONS

Le présent travail résume les principales connaissances acquises sur la toxicologie de l'étain et de ses dérivés, et expose dans ce cadre les résultats expérimentaux obtenus à l'occasion de l'étude d'une intoxication médicamenteuse collective provoquée par une préparation organique de l'étain.

Les nombreuses applications industrielles, domestiques, déjà anciennes et d'autres plus récentes, toutes basées sur l'inaltérabilité à l'air et la non toxicité de l'étain, en font un métal commun malgré sa relative rareté dans l'écorce terrestre.

L'emploi de l'étain et de ses oxydes comme médicaments est des plus anciens, et n'a jamais apporté de démenti à la solide croyance en leur innocuité.

La confiance née de nombreux usages culinaires ou médicamenteux, en particulier au cours du traitement de la furonculose, a conduit à une tentative d'utilisation en thérapeutique du diiododiéthylétain.

Le malheureux aboutissement de cet essai a surpris et a donné lieu à de nouveaux travaux qui ont permis de mieux connaître les propriétés physiologiques des dérivés organiques de l'étain et de se préserver des accidents thérapeutiques et professionnels. Tout récemment, dans les 5 dernières années, l'étude anatomo-pathologique, l'étude biochimique des effets des dérivés organiques de l'étain ont été entreprises, surtout par les auteurs anglais, pour rechercher l'explication du mécanisme de la toxicité de certains d'entre eux.

Il a été également dégagé de ces recherches l'intérêt de ces composés comme fongicides, stabilisants de matières plastiques et des caoutchoucs, antidétonants, car les produits de dégradation ne sont pas toxiques, contrairement à ceux des métaux lourds.

La préparation des dérivés organiques de l'étain peut être réalisée par de nombreuses techniques, mais toutes ne conduisent pas à des produits purs. Nous avons vu qu'un mode opératoire, se proposant d'obtenir le diiododiéthylétain par action de l'iode sur le produit résultant de la décomposition d'un organo-magnésien, pouvait aboutir, selon des circonstances incontrôlables, à un mélange avec une forte proportion de mono-bromo-monoiododiéthylétain ou avec de petites quantités de dérivés iodés des éthylétains, notamment le monoiodotriéthylétain. La rectification de ces mélanges par chauffage sous pression réduite ne permet pas d'éliminer les impuretés du diiododiéthylétain, par suite de l'échange des groupes éthyles au cours de cette opération. Par contre, la technique de Van der Kerk réalise du diiododiéthylétain pur en préparant d'abord l'oxyde de diéthylétain pur, ce qui est facilement réalisable, puis en transformant ce corps par action de l'iode.

De toutes manières, le diiododiéthylétain, comme beaucoup de dérivés organiques de l'étain, n'est que relativement stable et doit faire l'objet d'une analyse de contrôle de sa pureté. La détermination quantitative des éléments de la molécule est insuffisante pour assurer l'identité d'un corps comme le diiododiéthylétain, car la composition centésimale d'un mélange équimoléculaire de monoiodotriéthylétain et triiodoéthylétain peut tromper. Il apparaît donc indispensable de mettre en œuvre d'autres moyens de contrôle, ainsi les méthodes physiques qui permettent de vérifier la pureté du diiododiéthylétain ou de tout autre dérivé organique de l'étain. Parmi ces méthodes la polarographie directe et dérivée est particulièrement intéressante, car elle permet de doser les groupes organiques, tel le diéthylétain. Nous avons utilisé la polarographie pour doser le diéthylétain en présence d'esters éthyliques d'acides gras et déterminer ainsi la teneur originelle en diiododiéthylétain après libération d'une partie de l'iode. Le dosage de l'iode total a permis de faire une vérification de l'exactitude de la méthode. Par contre nous n'avons pas pu mettre en évidence le diéthylétain dans les distillats provenant de l'entraînement à la vapeur d'eau de cerveaux d'intoxiqués. Nous nous sommes servi de la polarographie pour doser l'étain dans des viscères, dont les cerveaux, concurremment avec la méthode spectrographique.

De nos essais il résulte que les méthodes physiques, spécifiques et précises doivent être substituées aux méthodes gravimétriques et même colorimétriques.

La recherche de l'action toxique de l'étain et de ses dérivés a donné lieu à de nombreux travaux. Si l'étain et ses oxydes n'offrent

pas de toxicité pour l'ensemble des êtres vivants, les dérivés organiques possèdent une action toxique pour les champignons et les animaux. L'action microbicide des sels d'étain est controversée à la suite des tout premiers travaux qui lui ont reconnu cette propriété. Il a été tout d'abord admis que les sels d'étain possédaient une action toxique pour le staphylocoque *in vitro* et *in vivo*. Les expériences ultérieures ont montré que l'action de l'étain, du protoxyde et du bisulfure, *in vitro*, sur le staphylocoque était extrêmement douteuse. Nous n'avons pas observé de pouvoir inhibiteur du diiododiéthylétain et du monoiodotriéthylétain pour les cultures de staphylocoques sur gélose. Les observations cliniques connues ne présentent pas une rigueur scientifique et une étendue suffisantes pour se prononcer avec certitude sur l'action *in vivo* de l'étain et ses dérivés dans les staphylococcies. Les dérivés minéraux de l'étain n'ont pas d'activité fongicide, mais les dérivés organiques sont actifs à des degrés divers. L'action fongicide des dérivés alcoylétains est liée au nombre d'atomes de carbone, celle-ci étant maximum pour les dérivés trialcoylétains comportant de 9 à 12 atomes de carbone. La nature des halogènes ou leur remplacement par différents acides n'entraînent pas de modification sensible de cette activité. L'acétate de triphénylétain possède des propriétés antifongiques du même ordre de grandeur que celles de l'acétate de triéthylétain, mais comme sa phytotoxicité est moindre, il est possible de l'utiliser en agriculture.

L'étain, l'oxyde d'étain, ne sont pas toxiques pour les animaux, mais peuvent engendrer des pneumoconioses bénignes chez l'homme. Nous avons reconnu que la poudre d'étain, l'oxyde d'étain, n'étaient pas toxiques par ingestion pour la souris, le cobaye et le lapin. Nous avons procédé à des expériences d'inhalation d'oxyde d'étain par le cobaye qui ont montré l'absence de pouvoir sclérogène vis-à-vis du parenchyme pulmonaire, la fixation du métal dans les poumons et la faible importance du passage de l'étain dans le foie et le rein.

Le chlorure stanneux est caustique et exerce des effets parasiticides. Le tartrate acide de sodium-oxyde stanneux est toxique pour le lapin par toutes les voies d'introduction, mais peu pour le chien par la voie digestive.

Les dérivés organiques de l'étain possèdent des propriétés biologiques en rapport avec le nombre et la position des groupes alcoyles ou aryles fixés sur l'étain. Les études sur les propriétés anthelminthiques des dérivés organiques de l'étain ont mis en évidence la difficulté du choix entre l'action vermifuge maximum et la moindre toxicité pour l'hôte. L'étain tétraéthylé efficace contre les

vers s'est révélé trop toxique pour les animaux. L'étain tétraisobutyle et le tétraphénylétain sont inactifs alors que le chlorure de triphénylétain est trop toxique. Parmi les composés trialcoyles et triaryles présentant une activité remarquable, il est noté une spécificité structurale très élevée, puisque les dérivés tributyl et triphénylétains sont très actifs et que les dérivés trioctylétains sont inactifs.

Ces exemples montrent l'impossibilité de prévoir les effets d'un corps organique et donc la nécessité d'étudier chaque corps du point de vue toxicologique, lorsqu'il est envisagé une application pratique.

Il n'en reste pas moins qu'à certains arrangements moléculaires correspondent le plus souvent des propriétés physiologiques déterminées et que cette constatation représente une fructueuse hypothèse de travail pour découvrir des corps possédant les qualités recherchées.

Pour les cestodes, les meilleurs résultats ont été donnés pour l'instant par le di-n-butyle-dilaurate d'étain.

Tous les travaux sur la toxicité des dérivés organiques de l'étain pour les animaux reconnaissent une action essentiellement nerveuse, avec un maximum pour les séries trialcoylétain et hexaalcoylétain.

Nous avons, au cours d'expériences sur la grenouille, la souris, le cobaye, le lapin, le singe avec plusieurs dérivés organiques de l'étain dont le diiododiéthylétain préparé selon la première technique exposée, reconnu les effets nerveux précédemment décrits.

Les expériences les plus typiques sont celles que nous avons faites sur les singes avec le même diiododiéthylétain, ces animaux présentant une symptomatologie identique à celle observée chez l'homme dans plus de 200 cas. L'œdème du tissu nerveux était si important, que la palpation des cerveaux de singe et d'homme intoxiqués, donnait la même sensation que celle d'un crâne au cuir chevelu bien fourni. Du point de vue toxicologique la concordance des résultat obtenus chez le singe et chez l'homme est parfaite, les doses d'étain retrouvées dans les cerveaux étant du même ordre de grandeur. Pour les autres organes il en est de même si l'on tient compte que les échantillons moyens des viscères humains renfermaient une forte proportion de tube digestif moins riche en étain que les autres organes, car en général l'absorption du médicament avait été interrompue plusieurs jours avant la mort.

Si les singes meurent avec les mêmes quantités d'étain fixées dans les organes, il faut cependant relever que les doses nécessaires pour parvenir à ce résultat sont plus élevées que pour l'homme.

Nous en déduisons que la résorption intestinale chez le singe est moindre que chez l'homme. Les variations de la résorption intestinale chez les espèces animales représentent à notre avis l'une des principales, sinon la principale explication, des différences de sensibilité des espèces. Il paraît évident que seule importe la quantité de toxique qui passe dans l'économie générale et non celle ingérée, dont une partie est modifiée par le milieu intestinal et une autre éliminée par les fécès. Il est important de tenir compte de ces faits dans l'expérimentation physiologique sur les petits animaux, en particulier sur la souris dont la faible capacité du tube digestif doit faire limiter l'ingestion à 0,25 ml.

Le maximum d'activité physiologique s'observe pour les dérivés solubles, à la fois dans l'eau et les lipides, ce qui leur permet le franchissement de la barrière intestinale, puis la fixation sur le tissu nerveux, dont les modifications se traduisent par des effets importants dans le comportement de l'animal ou même par la mort. Les dérivés organiques de l'étain possèdent plus ou moins cette double solubilité qui leur permet d'atteindre le système nerveux, par contre le chlorure stanneux et même le tartrate acide de sodium-oxyde stanneux, solubles dans l'eau mais peu dans les lipides ne parviennent pas aussi facilement dans le tissu nerveux, d'où leur toxicité moins élevée que celles des premiers. L'administration par voie orale à la souris de solutions aqueuses de dérivés organiques de l'étain, s'accompagne d'effets quasi immédiats, alors que pour les solutions huileuses les effets sont retardés et plus progressifs.

Les dérivés organiques de l'étain possèdent à très faibles doses des propriétés stimulantes pour les fonctions physiologiques des animaux, mais à partir de certaines doses l'action contraire est observée. Les effets les plus caractéristiques sur les organes sont l'œdème du tissu nerveux provoqué par les dérivés trialcoylétains, surtout les dérivés triéthylés, et les lésions de la voie biliaire basse par les dérivés dialcoylétains chez les animaux qui possèdent pour leurs canaux biliaire et pancréatique un trajet commun.

Les dérivés du triéthylétain provoquent chez les animaux et l'homme un œdème intersticiel du système nerveux central, sans lésion visible des cellules nerveuses ni processus de démyélinisation. Cet œdème entraîne une élévation du poids et de la teneur en eau du tissu nerveux, mais les constituants lipidiques et l'acide nucléique sont constants par rapport au poids sec, ce qui est en accord avec l'idée d'une augmentation de la phase aqueuse extra-cellulaire, sans altération des éléments solides. La composition exacte du liquide en excès qui est un ultrafiltrat du plasma n'est pas connue.

Les sels de dibutylétain déterminent une lésion de la portion basse du canal biliaire chez le rat et la souris, mais pas chez le lapin et le cobaye.

Les dérivés dialcoylétains jusqu'au di-n-hexyléthylétain inhibent les α-céto-acides oxydases des coupes de cerveau et des préparations mitochondriales. Cet effet peut être prévenu par le BAL, mais pas par le glutathion. Le métabolisme du glucose par des coupes de tissu nerveux est diminué pour une concentration de 3×10^{-7} M de triéthylétain, alors que celui de coupes de foie, rein, cœur, n'est pas affecté.

Les dérivés trialcoylétains inhibent à la concentration de 10^{-6} M l'oxydation activée ou non des mitochondries hépatiques. Pour une concentration moins forte, les composés les moins élevés dans les séries causent une stimulation de la respiration mitochondriale par oxydation du pyruvate. Il en est déduit que les trialcoylétains inhibent un échelon de la chaîne de transfert d'énergie placé entre le transport de l'électron et la formation d'adénosine triphosphate.

Les dérivés trialcoylétains inhibent la phosphorylation oxydative, de telle manière que le triéthylétain est l'inhibiteur le plus actif connu.

Le tétraéthylétain est inactif sur des coupes de cerveau, mais par injection au rat il devient actif par suite d'une transformation partielle en triéthylétain au niveau du foie.

Le triéthylétain diminue la pénétration du P^{32} dans le cerveau mais pas dans le foie. Le triéthylétain diminue la radioactivité de la diphosphopyridine nucléotide, des fractions de lipides et de phosphates résiduels.

La difficulté de l'interprétation des changements dans la radioactivité de la fraction de phosphore résiduel ne permet pas de fournir une explication satisfaisante de la toxicité des inhibiteurs métaboliques.

En résumé, il faut constater à la suite de l'examen des travaux réalisés sur l'étain et ses dérivés, que nous ne connaissons pas suffisamment les caractéristiques biochimiques et pathologiques de leur action toxique pour dire si la lésion produite par le métal étain est la même que celle provoquée par un dérivé alcoylé de l'étain. Contrairement à ce qui est observé pour les métaux lourds, les composés organostanniques ne présentent pas tous une grande activité biologique, ainsi parmi des composés apparentés du point de vue de leur constitution chimique il existe une spécificité structurale très élevée. De plus, les sensibilités particulières des espèces aux dérivés alcoylétains rendent tout à fait incertaines les prévi-

sions que l'on croirait pouvoir faire pour l'homme à partir d'expériences sur certains animaux.

Les résultats des travaux les plus récents sur les dérivés organiques de l'étain incitent à poursuivre les recherches à un double point de vue, d'une part mettre à profit leurs propriétés chimiques et biologiques sans risques d'accident, d'autre part, faire contribuer l'étain à la découverte du mécanisme de l'action toxique de certaines substances pour la cellule.

BIBLIOGRAPHIE

Alajouanine (T.), Derobert (L.), Thieffry (S.) [195]. — *Rev. Neurol., Fr.* (1958), **98**, N° 2, 85-96. Etude clinique d'ensemble de 210 cas d'intoxication par les sels organiques d'étain.

Aldridge (W. N.) [250]. — *Biochem. J., G.B.* (1957), **67**, 423-431. Liver and brain mitochondria.

Aldridge (W. N.) [251]. — *Biochem. J., G.B.* (1958), **69**, N° 3, 367-376. The biochemistry of organotin compounds trialkyltins and oxidative phosphorylation.

Aldrige (W. N.), Cremer (J. E.), [247]. — *Biochem. J., G.B.* (1955), **61**, N° 3, 406-418. The biochemistry of organotin compounds diethyltin dichloride and triethyltin sulphate.

Aldrige (W. N.), Cremer (J. E.) [70]. — *Analyst, G.B.* (1957), **82**, 37-43. Organotin-dithizone complexes. The colorimetric determination of diethyltin and triethyl compounds.

Ansell (G. B.), Dohmen (H.) [26]. — *J. Neurochem, G.B.* (1956), **1**, N° 2, 150-152. The depression of phospholipid turnover in brain tissue by chlorpromazine.

Back (S.) [205]. — *Food Manuf. G.B.* (1933), **8**, 381-384. Presence of tin in food products.

Bahr (G.) [31]. — *Z. anorg. Chem., Dtsch*, (1948), **256**, 107-112. Zur rationallen Darstellung metallorganischer Basen. IV Gewinnung von Triphenylzinnchlorid und Triphenylzinnhydroxyd aus Tetraphenylzinn Darstellung von Triphenylzinnhydroxyd aus Hexaphenyldistannan.

Bar [180]. — *Arch. Mal. Prof., Fr.* (1956), **17**, N° 5, 506-508. A propos d'un accident dû à l'étain.

Barnes (J. M.), Magee (P. N.) [223-242-243]. — *J. Pathol. Bacteriol., G.B.* (1958), **75**, N° 2, 267-279. The biliary and hepatic lesion produced experimentally by dibutyltin salts.

Barnes (J. M.), Stoner (H. B.) [169-171-235-246]. — *Pharmacol. Rev., U.S.A.* (1959), **11**, N° 2, 211-231. The toxicology of tin compounds.

Barnes (J. M.), Stoner (H. B.) [166-168-176-226-229]. — *Brit. J. industr. Med., G.B.* (1958), **15**, N° 1, 15-22. Toxic properties of some dialkyl and trialkyl tin salts.

Bartak (F.), Tomecka (M.) [119]. — International Congress on Industrial Medicine, Londres, 1948, édit. John Whigt. Stannosis due to tin oxide 744-754.

Beilstein [9]. — Handbuch d. org. Chemie Syst. Nr. 427-432 et 2334.

Bijl (A. J.), Kolkmeijer (W. H.) [40]. — *Chem. Weekb., Nederl.* (1918), **15**, N° 35, 1077-8. De kristalstructuur van tin.

Bijl (A. J.), Kolkmeijer (W. H.) [40]. — *Chem. Weekb., Nederl.* (1918), **15**, N° 41, 1264. De kristalstructuur van helt grauwe tin.
Blum (M. S.), Bower (F. A.) [89]. — *J. Econ. Ent., U.S.A.* (1957), **50**, 84-86. The evaluation of triethyl tin hydroxide and its esters as insecticides.
Blum (M. S.), Pratt (J. J.) [148]. — *J. Econ. Ent.*, (1960), **53**, 445-448. Relationships between structure and insecticidal activity of some organotin compounds.
Britton (S. C.) [86]. — *Tin and Its Uses*, (1956), **36**, 10. Organotin compounds for timber.
Buckton (G. B.) [23-134-136]. — *Proc. r. Soc. G.B.* (1858), **9**, 309-316. Further remarks on the organometallic radicals and observations more particularly directed to the isolation of mercuric plumbic and stannic ethyl.
Bueding (E.), Swartzwelder (C.) [113]. — *Pharmacol. Rev., U.S.A.* (1957), **9**, N° 3, 329-365. Anthelmintics.
Bullard (R. H.), Holden (F. R.) [52]. — *J. amer. chem. Soc.* (1931), **53**, N° 8, 3150-3. Action of hydrogen chloride on stannanes of the type $R_2SnR'_2$.

Mc Cabe (W. L.), Mead (B.) [79]. — *U. S. Patent*, **1**, 857, 761, 10 mai 1932.
Cahours (A.) [13]. — *Annal. Chem. Pharm., Dtsch.* (1860), **114**, 227-255. Untersuchungen über die metallhaltigen organischen Radicale.
Castel (P.), Gras (G.) [142]. — *Rev. Pathol. gén. Physiol. clin., Fr.* (1959), **706**, 327-330. Les possibilités anthelminthiques de l'arséniate d'étain.
Castel (P.), Harant (H.), Gras (G.) [146]. — *Thérapie, Fr.* (1958), **13**, 865-872. Les possibilités anthelminthiques des composés organiques de l'étain.
Castel (P.), Harant (H.), Gras (G.) [141]. — *Thérapie, Fr.* (1958), **13**, 893. Étude expérimentale et clinique du pouvoir anthelminthique des composés minéraux de l'étain.
Castel (P.), Gras (G.), Beaulaton (S.) [147-170-214]. — *Rev. Pathol. gén. Physiol. clin., Fr.* (1960), **715**, 235-243. Recherches sur l'activité anthelminthique et la toxicité de l'oxyde d'étain diphényle.
Caujolle (F.), Lesbre (M.), Meynier (Mlle D.) [154]. — *C. R. Acad. Sci., Fr.* (1954), **239**, 556-558. Sur la toxicité du tétraméthylstannane et du tétraéthylstannane.
Caujolle (F.), Lesbre (M.), Meynier (Mlle D.) [155]. — *C. R. Acad. Sci., Fr.* (1954), **239**, 1091-1093. Sur la toxicité des tétraalcoylstannanes symétriques.
Caujolle (F.), Lesbre (M.), Meynier (Mlle D.) [160]. — *Toulouse Pharmaceutique*, (1954), **1**, 33. Toxicité immédiate du Tétra N Butylstannane pour la souris.
Caujolle (F.), Lesbre (M.), Meynier (Mlle D.), Blaizot (A.) [161]. — *C. R. Acad. Sci. Fr.* (1955), **240**, 1732-1734. Toxicité comparée du n-propylstannane et de l'isopropylstannane symétrique.
Caujolle (F.), Lesbre (M.), Bru (A.), Meynier (Mlle D.), Bru (Mme Y.) [199-218].
— *C. R. Acad. Sci. Fr.* (1955), **240**, 1829-1830. Répartition du $^{113}_{50}Sn$ après administration au chien de tétraéthylétain marqué.
Caujolle (F.), Lesbre (M.), Bru (A.), Meynier, (Mlle D.), Bru (Mme Y.) [220]. — *C. R. Acad. Sci. Fr.* (1955), **241**, N° 20, 1420-1421. Répartition du $^{113}_{50}Sn$ après administration au chien de tétra-amylétain marqué.
Caujolle (F.), Lesbre (M.), Meynier (Mlle D.), Saqui-Sannes (G. de) [164]. — *C. R. Acad. Sci. Fr.* (1956), **243**, N° 14, 987-9. Toxicité du monohydrotriéthylétain et du monohydrotripropylétain à l'égard de la souris et du lapin.
Caujolle (F.), Lesbre (M.), Meynier (Mlle D.), Saqui-Sannes (G. de) [158-175]. — *Lyon pharm.* (1956), N° 7, 19-22. Toxicité des monochlorostannanes aliphatiques.
Caujolle (F.), Lesbre (M.), Meynier (Mlle D.), Saqui-Sannes (G. de) [159]. — *Ann. pharm. fr.* (1956), **14**, 158. Sur la toxicité à l'égard de la souris du monochlorotripropylstannane et du monochloroisopropylstannane.

Caujolle (F.), Dauty (R.), Meynier (Mlle D.), Monnier (J.) [245]. — *C. R. Soc. Biol. Fr.* (1956), **159**, N° 2, 241-3. Modification de la formule leucocytaire chez la souris traitée par différents tétralcoylstannanes.

Caujolle (J.), Lesbre (M.), Meynier (Mlle D.) [162]. — *Ann. pharm. fr.* (1956), **14**, N° 2, 88-97. Influence de la ramification des chaînes aliphatiques sur la toxicité des stannanes.

Cholak (J.), Story (R. V.) [209]. — *Industr. Engng. Chem. U.S.A.* (1938), **10**, N° 11, 619-22. Spectrographic analysis of biological material, lead, tin, aluminium, copper and silver.

Chome (E.), Frouin (A.) [8, 109]. — *Paris Médical*, 4 janvier 1919, 24-25.

Colaitis (Mme D.), Lesbre (M.) [72]. — *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1952), Ser. V, **19**, 1069-72. Dosage du carbone et de l'hydrogène en semimicroanalyse dans les composés organiques de l'étain.

Collier (W. A.) [93]. — *Z. Hyg. Infekt.-Krankh., Dtsch.* (1929), **110**, 169-174. Zur experimentellen Therapie der Tumoren. I. Die Wirksamkeit einiger metallorganischen Blei und Zinnverbindungen.

Compton (A.) [6, 108]. — *Bull. Acad. nation. Méd. Fr.* (1917), **78**, 622-627. Action de l'oxyde d'étain et de l'étain métallique sur la fièvre.

Compton (A.) [7]. — *Lancet, G.B.* (1918), **194**, 99. The treatment of staphylococcal infections by Stannoxyl : furonculosis and acne.

Cossa (P.), Duplay (Nice), Fishgold, Me Arfel Capdevielle (Paris), Lafon, Passouant et Minvielle (Montpellier) et Radermecker (J.) (Anvers) [184-196]. — *Rev. Neurol. Fr.*, (1958), **98**, N° 2, 97-108. Encéphalopathies toxiques au Stalinon (Aspects anatomo-cliniques et électroencéphalographiques).

Cremer (J. E.) [249-261]. — *Biochem. J., G.B.* (1956), **64**, N° 4, 51-52. The in vitro metabolism of tissue slices from rats given triethyltin compounds.

Cremer (J. E.) [248]. — *Biochem. J., G.B.* (1957), **67**, N° 1, 87-96. The metabolism *in vitro* of tissue slices from rats given triethyltin compounds.

Cremer (J. E.) [253]. — *Biochem. J., G.B.* (1957), **67**, N° 4, 28. The biological conversion of tetraethyltin to triethyltin.

Cremer (J. E.) [252]. — *Biochem. J., G.B.* (1958), **68**, N° 4, 685-692. The biochemistry of organotin compounds. The conversion of tetraethyltin into triethyltin in mammals.

Cutter (H. C.), Faller (W. W.), Stocklen (J. B.), Wilson (W. L.) [120]. — *J. Ind. Hyg. and Tox.* (1949), **31**, 139-41. Benign pneumoconiosis in a tin oxide recovery plant.

Davidson (Mme J. N.), Frazer (S. C.), Hutchison (W. C.) [260]. — *Biochem. J., G. B.* (1951), **49**, N° 1, 311-321. Phosphorus compounds in the cell. I. Protein-bound phosphorus fractions studied with the aid of radioactive phosphorus.

Dawson (R. M. C.), Richter (D.) [258]. — *Proc. r. Soc., Ser. B., G.B.* (1950), **137**, N° 887, 252-267. The phosphorus metabolism of the brain.

Derobert (L.), Hadengue (A.), Le Breton (R.), Abric (J.), Giroulle (H.), Fèvre (J. C.) [125-126]. — *Arch. Mal. Prof., Fr.* (1960), **21**, N° 12, 713-718. Pneumoconioses à l'étain.

Deschiens (R.) [115]. — *Bull. Soc. Path. Exot.* (1951), **44**, 678. Le problème sanitaire des bilharzioses dans les territoires de l'Union française.

Deschiens (R.), Bertrand (D.), Romand (R.) [128-212]. — *C. R. Acad. Sci. Fr.* (1956), **243**, 2178-2179. Sur la toxicité et la dose médicamenteuse du chlorure stanneux pour le cobaye, le lapin et la souris.

Dormal (S.), Nangniot (P.) [88]. — *Phytiatrie-Phytopharmacie, Belg.* (1961), **10**, 39-44. Etude de la persistance des résidus d'étain organique sur céleris frais et stérilisés.

Druault-Toufesco (N.) [192]. — *Bull. Soc. Ophtal. Paris* (1955), févr. 54-58. A propos de deux cas d'intoxication grave par le Stalinon.

Dundon (C. C.), Hugues (J. P.) [121]. — *Alm. J. of Rœntgenology* (1950), **63**, 797-812. Stannic oxide pneumoconiosis.

ECKARDT (A.) [206]. — *Z. Untersuch. Nahr. u. Genussm.* (1909), **18**, 193-202. Beitrag zur Frage der Zinnvergiftungen.
ELSEA (J. R.), PAYNTER (O. E.) [99]. — *Arch. industr. Health. U.S.A.* (1958), **18**, N° 3, 214-217. Toxicology studies on bis (tri-n-butyltin) oxide.
ESSER (A.) [133]. — *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* (1936), **26**, 430-514. Klinisch-anatomische und spektrographische Untersuchungen des Zentral-nervensystems bei akuten Metallvergiftungen.

FONTAN (A.), PESME (P.), VERGER (P.) [186b]. — *Bull. Soc. Ophtal. Paris* (1955), févr. 123-125. Deux observations de complications oculaires au cours de l'intoxication par le Stalinon.
FONTAN (A.), VERGER (P.), PERY, LOISEAU, MULON [185]. — *Arch. fr. Pédiat.* (1955), **12**, 326-327. — Quatre cas dont deux mortels d'intoxication par le Stalinon chez l'enfant.
FONTAN (A.), VERGER (P.), PERY, LOISEAU, MULON [186]. — *J. Méd. Bordeaux* (1955), **132**, 399-405. Quatre cas dont deux mortels d'intoxication par le Stalinon chez l'enfant.
FRANKLAND (E.) [12]. — *Annal. Chem. Pharm., Dtsch.* (1853), **85**, 329-373. Uber eine nene Reihe organischer Körper, welche Metalle enthalten.
FRANKLAND (E.) [45]. — *Annal. Chem. Pharm., Dtsch.* (1859), **111**, 44-68. Ueber organische verbindungen, welche Metalle enthalten.
FROUIN (A.) [5, 90, 104, 197]. — *Presse Méd., Fr.* (1917), 12 juill., 402-403. Action de l'étain métallique et des sels d'étain dans les affections à staphylocoque.
FROUIN (A.), GRÉGOIRE (R.) [4, 103, 107]. — *C. R. Acad. Sci., Fr.* (1917), **165**, 794-797. Action de l'étain métallique et de l'oxyde d'étain dans les infections à staphylocoque.

GAY (P. J.) [82]. — *Tin and its uses* (1953), **29**, 6. Stabilizers for chlorinated rubber enamels.
GAYRAL (L.), LAZORTHES (G.), PLANQUES (J.) [188]. — *Rev. Neurol., Fr.* (1958), **98**, N° 2, 143-144. Meningo-encéphalite hypertensive par intoxication au Stalinon guérie.
GILMAN (H.), KING (W. B.) [76]. — *J. Am. Chem. Soc.* (1929), **51**, N° 4, 1213-1215. A method for the quantitative analysis of tin in organic compounds.
GMELIN [1]. — *Allgem. Geschichte der miner. Gifte* (1777), III, S. 151.
GOSTHAUER [3]. — *Thèse de Pharmacie Nancy* (1910). Contribution à l'étude toxicologique de l'étain.
GRAS (G. C.) [174-216]. — *Thèse Faculté de Pharmacie Montpellier* (1958). L'étain, étude expérimentale du pouvoir anthelminthique de quelques composés minéraux et organiques.
GRÉGOIRE (R.), FROUIN (A.) [105]. — *Bull. Acad. Nation. Méd., Fr.* (1917), **77**, 704-706. Action de l'oxyde d'étain et de l'étain métallique sur les infections à staphylocoque.
GROSSIORD (A.), HELD (J. P.), LE CŒUR (P.), VERLEY (R.), DROSDOWSKY (M.) [187]. — *Rev. Neurol. Fr.* (1958), **98**, 144-147. Stalinon et atteintes médullaires. 2 observations.
GRUNDERBEECK (R.), VAN AND PENSON (D.) [112]. — *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* (1954), **34**, 981. La tæniase en Ituri. Recherche d'une méthode de déparasitation massive adaptée à l'Ituri.
GRUNER (J. E.) [193, 237, 239]. — *Rev. Neurol. Fr.* (1958), **98**, N° 2, 109-116. Lésions du névraxe secondaires à l'ingestion d'éthylétain (Stalinon).
GUTHRIE (J. E.), HARWOOD (P. D.) [139]. — *J. Vet. Res.* (1941), **2**, 108-116. Emploi de préparations stanniques pour le traitement de poulets infestés expérimentalement de vers solitaires.
GUTHRIE (J. E.), HARWOOD (P. D.) [140]. — *Proc. Helminthol. Soc., Washington* (1944), **11**, 45-48. Expérimentations limitées de mixtures d'oléate d'étain et de composés ammoniums pour l'élimination de vers solitaires chez des poulets infestés expérimentalement.
GUTHRIE (J. E.), POWICK (W. C.), BANDEL (D.) [143]. — *North. Amer. Vet.*

(1940), **22**, 22-24. Critical tests with tetraalkyltin compounds for the removal of raillietina cesticillus from experimentally infected chickens.

Harada (T.) [35]. — *Repts. Sci. Reseach. Inst., Japan* (1948), **24**, 177-181. Metallo-organic compounds.

Harada (T.) [50-58-61-65]. — *Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res., Jap.* (1939), **35**, 290-329. Metallo-organic compounds. IV Alkyltin compounds and their derivatives.

Harris (J. O.), U.S.P. [36-38]. — (1947), **2**, 431, 038. C.A., (1948), **42**, 1606. Tetraphenyltin.

Hartel (K.) [100]. — *J. Tin. Res. Inst.* (1958), **43**, 9-14. Organic tin compounds as a crop fungicide.

Hirte (W.) [111]. — *Dtsch. Med. Wschr.* (1951), **76**, 1083-85. Bandwurmkuren mit einen Zinnpräparat.

Hudelo (L.) [106]. — *Société Médicale des Hôpitaux* (1917), **3**, 705. Traitement de la furonculose.

Hudson (Perry B.), Sanger (Grant), Sproul (Edith E.) [95]. — *J. Amer. Med. Ass.* (1959), **160**, N° 14, 1549-1556. Effective system of bactericidal conditioning for hospitals.

Hudson (Perry B.), Sanger (Grant), Sproul (Edith E.). — *Medical Annals of the District of Columbia* (1959), **28**, N° 2, 68-70. A system for control of pathogenic bacteria in the hospital environment.

Johnson (E. W.) [85]. — *United States Patent Office*, **2**, 524-528 (1950), 3 oct.

Jolyet (F.), Cahours (A.) [135-149-150-177-178-221-224]. — *C. R. Acad. Sci., Fr.* (1869), **68**, 1276-1280. Recherches sur l'action physiologique des stannéthyles et des stanméthyles.

Karantassis (T.), Vassiliades (C.) [14]. — *C. R. Acad. Sci., Fr.* (1937), **205**, N° 2, 450-452. Sur la préparation des diiodures de stannalcoyles et leur action sur les amines aromatiques.

Kehoe (R. A.), Cholak (J.), Story (R. W.) [198-201-210]. — *J. Nutrit., U.S.A.*, (1940), **19**, 579-592. Spectrochemical Study of the Normal Ranges of concentration of certain trace metals in Biological materials.

Kerr (K. B.) [144-152]. — *Poultry Sci.* (1952), **31**, 328-336. Butyronate, an effective and safe substance for the removal of Raillietina cesticillus from chickens.

Kerr (K. B.), Walde (A. W.) [145]. — *Exper. Parasitol, U.S.A.* (1956), **5**, 560-570. Tetravalent tin compounds as anthelmintics.

Khau van Kien (L.), Thaï-Tuong [213-217]. — *C. R. Soc. Biol. Fr.* (1955), **149**, 2196-2198. Etude de l'élimination de l'étain minéral et organique par la peau et les phanères chez le rat et le lapin au cours des intoxications aiguës et chroniques.

Kipping (F. B.) [49-51]. — *J. Chem. Soc., G.B.* (1928), **131**, II, 2365-72. Attempt to prepare optically active derivatives of quadrivalent tin.

Kohn-Abrest (E.) [77]. — *C. R. Acad. Sci., Fr.* (1920), **171**, 1179. Méthode générale pour la recherche et le dosage de l'arsenic.

Kolmer (J. A.), Brown (H.), Harkins (M. S.) [91]. — *J. Pharmacol. Exper. Therap., U.S.A.* (1931), **43**, 515-519. A note on tin compounds with chemotherapy of experimental staphylococcis infection.

Kozeschkow (K. A.) [16-75]. — *Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch.* (1928), **61**, N° 8, 1659-63. Uber die Einswirkung von metallischem zinn auf Methylen halogenide.

Kozeschkow (K. A.), Bobachinskaya (Ch. S.) [53]. — *Zh. Obshch. Khim., S.S.S.R.* (1938), **8**, 1850-6 (en russe). The action of hydrochloric acid on aromatic organotin compounds of the type $Ar'_2SnAr''_2$ as a method for the determination of the « relative electronegativity » of certain radicals.

Kozeschkow (K. A.), Freidlina (R. Kh.) [28]. — *Izvest. Akad. Nank., S.S.S.R., Otdel. khim. Nauk.* (1950), 203-208 (en russe). Quelques nouvelles pos-

sibilités de synthèse des composés métallo-organiques du plomb, de l'étain et du thallium.

Krause (E.) [22]. — *Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch.* (1918), **51**, N° 13, 1447-1456. Fluoride metallorganischer Verbindungen I. Trialkylzinnfluoride und Dialkylzinndifluoride.

Krause (E.), Grosse (A.) von). — *Die Chemie der metall-organischen Verbindungen, Berlin* (1937), 311-372.

Ladenburg (A.) [24-37]. — *Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch.* (1871), **4**, N° 1, 19-21. Uber einige Reactionen des Stanntriälkyls.

Ladenburg (A.) [46]. — *Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch.* (1870), **3**, N° 12, 647. Zur Kenntniss des Stanntriälkyls.

Law (K. K.) [63]. — *J. Chem. Soc., G.B.* (1926), **129**, II, 3243. Some new organo-tin compounds.

Le Gac (P.) [110]. - *Bull. Soc. Pathol. Exot., Fr.* (1947), **40**, 452-547. Toxicité des sels d'étain vis-à-vis des plathelminthes.

Lehmann (K. B.) [131-203]. — *Arch. Hyg. Berl.* (1902), **45**, 88-115. Untersuchungen über die hygienische Bedentung des Zinns, insbesondere in Konserven.

Lesbre (M.), Rouet (J.) [26]. — *Bull. Soc. Chim., Fr.* (1951), Ser. V, **18**, 490. Préparations du para-tolyl-stannane.

Lesbre (M.), Dupont (R.) [30]. — *Comptes rendus du 78e congrès des Sociétés Savantes* (1953), 429-37. Réactions de clivage des alcoylstannes symétriques par les hydrogènes mobiles en présence de gel de silice.

Lesbre (M.), Caujolle (F.), Meynier (Mlle D.) [157]. — *Communications à la Société de Pharmacie de Toulouse.* Séance du 16-3-1954. Toxicité immédiate de l'étain tétrabutyle pour la souris.

Lesbre (M.), Bru (A.), Meynier (Mlle D.), Bru (Mme Y.) [219]. — *C. R. Acad. Sci., Fr.* (1955), **240**, 1828-31. Répartition du $^{113}_{50}Sn$ après administration au chien de tétrathylétain marqué.

Letts (E.), Collie (N.) [20]. — *Philos. Mag., G.B.* (1886), **22**, 45.

Lingane (J. J.) [67-68-69]. — *Industr. Engng. chem., U.S.A.* (1943), **15**, N° 9, 583-90. Systematic polarographic metal analysis. Characteristics of arsenic, antimony, bismuth, tin, lead, cadmium, zinc and copper in various supporting electrolytes.

Löwig (C.) [18]. — *Annal. Chem. Pharm., Dtsch.* (1852), **84**, 308-333. Ueber Zinnäthyle.

Luijten (J. G. A.), Van der Kerk (G. J. M.) [11-97]. — *Tin Research Institute* (1955), oct. Investigations in the field of organotin chemistry.

Lyle (W. H.) [183]. — *Brit. J. Industr. Med.* (1958), **15**, 193-196. Lesions of the skin in process workers caused by contact with butyl tin compounds.

Mack (G. P.), Heights (J.), Parker (E.) [10-83]. *United States Patent Office*, **2**, 592-926. Patented Apr. 15 (1952). Les résines halogénées stabilisées par les polymères organo-stanniques dialkoxydes.

Mack (G. P.), Parker (E.) [84]. — *U. S. Patent Office*, **2**, 618-625 (1952), 18 nov.

Magee (P. N.), Stoner (H. B.), Barnes (J. M.) [244]. — *Excepta Medica* (1955), **8**, 859. Changes in the central nervous system after poisoning with triethyl tin compounds.

Magee (P. N.), Stoner (H. B.), Barnes (J. M.) [236-241-255-256]. — *J. Pathol. Bacteriol., G.B.* (1957), **73**, 107-124. The experimental production of œdema in the central nervous system of the rat by triethyltin compounds.

Malatesta (L.), Sacco (A.) [39-62]. *Gazz. Chim. Ital.* (1950), **80**, 658. Esters ethylphosphoniques du triethylstanno et du diethylstannodiol.

Manoulkine (Z. M.) [54-55]. — *Zh. Obshch. Khim., S.S.S.R.* (1946), **16**, 235-42 (en russe). Cleavage of radicals in metallorganic compounds of groups IV, V. Cleavage of radicals by action of hydrogen chloride and mercury sublimate on compounds of type R_4-M, where M is tin, lead or silicon.

Manoulkine (Z. M.) [57]. — *Zh. Obshch. Khim., S.S.S.R.* (1948), **18**, N° 2, 299-305 (en russe). Cleavage of radicals from organometallic compounds

of metals of groups IV, V. Cleavage of radicals by aluminium chloride and ferric chloride in compounds R_4Me, where Me is Si, Sn or Pb.

MANTEN (A.), KLOPPING (H. L.), VAN DER KERK (G. J. M.) [98]. — *Antonic van Leeuwenhœk, Nederl.* (1950), **16**, N° 4, 282-94. Investigations on organic fungicides. II. A new method for evaluating antifungal substances in the laboratory.

MAUZÉ (J.), ARNAUD (G.) [116]. — *Bull. Soc. Pathol. Exot., Fr.* (1954), **47**, 77-81. L'oxyde stanneux dans le traitement de la bilharziose intestinale.

MEALS (R. N.) [32]. — *J. Org. Chem., U.S.A.* (1944), **9**, N° 3, 211-218. Some long-chained organometallic compounds.

MEYNIER (Mlle D.) [163]. — *Toulouse Pharmaceutique* (1955), t. II, N° 1. Influence de la voie d'admission sur l'agressivité des stannanes pour la souris blanche.

MEYNIER (Mlle D.) [156-238-240]. — *Thèse Faculté des Sciences* (1955), Toulouse. Recherches expérimentales sur la toxicité des tétraalcoylstannanes symétriques.

MEYNIER (Mlle D.) [165]. — *C. R. Acad. Sci., Fr.* (1957), **245**, N° 25, 2428-30. Toxicité du diacétate de di-N-octylétain à l'égard de la souris et du rat.

MISK (E.) [78-208]. — *C. R. Acad. Sci., Fr.* (1923), **176**, 138-141. L'étain dans l'organisme humain.

NAD (M. M.), KOZESCHKOW (K. A.) [21]. — *Zh. Obschch. Khim., S.S.S.R.* (1938), **8**, 70, 42-50 (en russe). Die Reaktion zwischen Zinn Natrium legierung und metallischen Zinn mit Organoquecksilber und Organozinn-salzen zum Zwecke der Synthese von aromatischen organozinnverbindungen hohen Arylierungsrades.

NAUMOV (S. N.), MANULKIN (Z. M.) [48]. — *Zh. Obschch. Khim., S.S.S.R.* (1935), **5**, 281-287 (en russe). Les composés organiques de l'étain.

NESMEJANOW (A. N.), KOZESCHKOW (K. A.) [27]. — *Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch.* (1930), **63**, 2496-2504. Die Reaktion von quecksilberorganischen verbindungen mit Salzen des zweiwertigen Zinns als Methode zur Darstellung von zinnorganischen Verbindungen.

NESMEJANOW (A. N.), KOZESCHKOW (K. A.) [56]. — *Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch.* (1934), **67**, N° 2, 317-324. Die Reaktionen von arsen-, antimon-, zinn-, und blei-organischen Verbindungen mit Quecksilberchlorid im neutralen und alkalischen Medium.

NESMEJANOW (A. N.), KOZESCHKOW (K. A.), KLIMOWA (W. A.) [29]. — *Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch.* (1935), **68**, N° 9, 1877-1883. Uber die Aryldiazoniumchlorid Schwermetallochlorid Doppelsalze und über die Darstellung von organozinnverbindungen mittels Diazoverbindungen.

NETTER (A.) [117]. — *Bull. Acad. Nation. Méd., Fr.* (1918), **80**, 427. Les injections d'oxyde d'étain en suspension colloïdale dans les grippes compliquées.

NOLTES (J. G.), LUIJTEN (J. G. A.), VAN DER KERK (G. J. M.) [102]. — *J. Appl. Chem., G.B.* (1961), **11**, 38-40. Investigations on organotin compounds. XV. The antifungal properties of some functionnally substituted organotin compounds.

ORFILA (M. P.) [2-127]. — *Toxicologie générale* (1826), **1**, 551.

OYANGUREN (H.), HADDAD (R.), MAASS (H.) [123]. — *Industr. Med. Surg., U.S.A.* (1958), **27**, 427-431. Stannosis. Benign pneumoconiosis owing to inhalation of tin dust and fume. I. Environmental and experimental studies.

PAQUOT (C.), PERRON (R.) [44]. — *J. Rech. C.N.R.S., Fr.* (1952), **4**, 292-296. Nouvel appareil pour la détermination des points de fusion, de solidification et autres.

PENDERGRASS (E. P.), PRYDE (A. W.) [118]. — *J. Industr. Hyg. and Tox., U.S.A.* (1948), **30**, 119. Benign pneumoconiosis due to tin oxide. A case report with experimental investigation of the radiographic density of the tin oxide dust.

Pesme (P.) [191]. - *Arch. Fr. Pédiatr.* (1955), **12**, 327-329. Complications oculaires observées chez quatre enfants intoxiqués par le Stalinon.
Polis (A.) [19]. — *Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch.* (1889), **22**, N° 16, 2915-2918. Ueber Zinntetraphenyl.
Pope (W. J.), Peachey (S. J.) [33-47]. — *Proc. Chem. Soc., G.B.* (1900), **16**, N° 219, 42-44. Asymmetric optically active tin compounds. Dextro-methylethyl-n-propyl tin iodide. Preliminary note.

Quattlebaum (W. M.), Noffsinger (C. A.) [81]. — *U.S. Patent*, (1942), 5 janv., **2**, 307-157.

Razuvaer (G.), Fetyukova (V.) [60-66]. — *Zh. Obshch. Khim., S.S.S.R.* (1951), **21**, 1010-1015, 1107-1112. Réactions de scission de radicaux à partir des dérivés complètement asymétriques de l'étain.
Razuvaer (G.), Fetyukova (V.), Choubenko (M.) [59]. — *Outch. Zap. g.g.u.*, S.S.S.R. (1949), **15**, 91.
Reitler (R.), Marberg (K.) [92]. — *Trans. r. Soc. Trop. Med. Hyg., G.B.* (1943), **36**, 305-318. Bactericidal action of tin and the treatment of typhoïd.
Riccoboni (L.) [43]. — *Gazz. Chim., Ital.* (1941), **71**, N° 11, 696-713. Spettri di assorbimento di aleuni composti metallorganici dello stagno e del piombo.
Robertson (A. S.), Whitaker (P. H.) [122]. — *J. Fac. Radiologists* (1955), **6**, 224-233. Radiological changes in pneumoconiosis due to tin oxide.
Rondepierre (J.), Tuhaut (R.), Guilly (P.), Hivert (P. E.), Barande (I.) [194]. — *Rev. Neurol., Fr.* (1958), **98**, 135-140. Sur une intoxication aiguë par un dérivé organique de l'étain.
Rouzaud (M.) [189]. — *Rev. Neurol., Fr.* (1958), **98**, 140-142. Intoxication par le Stalinon. Evolution d'un cas opéré précocement.
Rouzaud (M.), Lutier (J.) [190]. — *Presse Médicale, Fr.* (1954), **62**, 1075. Œdème subaigu cérébro-méningé dû à une intoxication d'actualité.
Ruskin (S. L.) [44]. — *U.S. Patent*, **2**, 115, 751, 3 mai 1938. Composés métalliques de nucléoprotéines et de leurs produits organiques de décomposition hydrolytique et méthode pour préparer un échantillon.

Safford (H. W.), Stragand (G. L.) [74]. — *Anal. Chem., U.S.A.* (1951), **23**, N° 3, 520-522. Microdétermination of chlorine, bromine and iodine in organic compounds. Simplified gravimetric method.
Salant (W.), Rieger (J. B.), Treuthardt (E. L. P.) [132]. — *J. Biol. Chem., U.S.A.* (1914), **17**, 265-273. Absorption and fate of tin in the body.
Salant (W.), Rieger (J. B.) [132]. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med., U.S.A.* (1913-14), **11**, 178-179. Further observations on the toxicity of tin.
Salant (W.), Smith (C. S.) [132]. — *J. Pharmacol. Exper. Therap., U.S.A.* (1914) **5**, 517. The toxicity of tin.
Schlomaker (V.), Stevenson (D. P.) [42]. — *J. Amer. Chem. Soc.* (1941), **63**, N° 1, 37-40. Some revisions of the covalent radic and the addivity rule for the lenghts of partially ionic single covalent bonds.
Schryver (B. S.) [204]. *J. Hyg., G.B.* (1909), **9**, 253-263. Some investigations on the toxicology of tin, with special reference to the metallic contamination of canned food.
Schuler (P.), Cruz (E.), Guijon (C.), Maturana (V.), Valenzuela (A.) [124]. — *Industr. Med. Surg., U.S.A.* (1958), **27**, 432-435. Stannosis, Benign pneumoconiosis owing to inhalation of tin dust and fume. II. Clinical study.
Schwartze (E. W.), Clarke (W. F.) [137]. — *J. Pharmacol. Exper. Therap., U.S.A.* (1927), **31**, 224-225. Some observations on the pharmacology of tin.
Seifter (J.) [138]. — *J. Pharmacol. Exper. Therap., U.S.A.* (1939), **66**, 32. Pharmacology of metal Alkyls III. tetramethyls tin.
Seifter (J.), Rambousek (E. S.) [181]. — *J. Lab. Clin. Med., U.S.A.* (1943), **28**, 1344-1348. Intravenous injections of soluble tin compounds.

Silbert (F. C.), Kirner (W. R.) [71]. — *Ind. engng. Chem., U.S.A.* (1936), **8**, N° 5, 353-355. Microdetermination of carbon and hydrogen in compounds containing arsenic, antimony, tin, bismuth and phosphorus.
Smith (A. C. Sr), Rochow (E. G.) [15]. — *J. Amer. Chem. Soc.* (1953), **75**, N° 16, 4103-4105. Direct synthesis of organotin halides. I. Preparation of dimethyltin dichloride.
Stoner (H. B.), Barnes (J. M.), Janet (I.) Duff [153-167-173-200-202-211-227-231-234]. — *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* (1955), **10**, 16-25. Studies on the toxicity of alkyl tin compounds.
Stoner (H. B.), Threlfall (C. J.) [257]. *Biochem. J., G.B.* (1958), **69**, 376-385. The biochemistry of organotin compounds. Effect of triethyltin sulphate on tissue phosphates in the rat.

Tabern (D. L.), Orndorff (W. K.), Dennis (L. M.) [25]. — *J. Am. Chem. Soc.* (1925), **47**, 2039.
Tauffier [96]. — *Lancet, G.B.* (1831), **2**, 771-772. On the antiseptic properties of the hydrochlorate of tin.
Thai-Tuong [213]. *Thèse de Pharmacie Montpellier* (1956). Etude histochimique des localisations de l'étain dans l'organisme animal après intoxication expérimentale.
Toscano Rico (J.) [94]. — *C. R. Soc. Biol., Fr.* (1924), **90**, 1098-1100. Action de l'étain et de quelques-uns de ses composés insolubles sur le staphylocoque doré.

Ungar (E.), Bodländer (G.) [130]. — *Z. Hyg. Infekt. Krankh., Dtsch.* (1887), **2**, 241-296. Uber die toxischen Wirkungen des Zinns.

Van der Kerk (G. J. M.), Luijten (J. G. A.) [101]. — *J. Appl. Chem.* (1954), **4**, 314-319. Investigations on organo-tin compounds. III. The biocidal properties of organo-tin compounds.

Watkins (T. I.) [114]. — *J. Pharm. Pharmacol., G.B.* (1958), **10**, 209-227. The chemotherapy of helminthiasis.
White (Dr T. P.) [129-151-172-215-222-225-228-230-232-233]. — *Arch. Exper. Pathol. Pharmakol., Dtsch.* (1881), **13**, 53-69. Ueber die Wirkungen des Zinns auf den thierischen Organismus.
White (T. P.) [129-179]. — *Pharmaceutical Journal and transactions (London)*, (1886), **17**, 166-168. The action of tin on the animal organism.
Whitmore (F. C.), Leuck (G. J.) [64]. — *J. Amer. Chem. Soc.* (1929), **51**, N° 8, 2589-2590. Acetoxymercuric chloride, $CH_3COOHgCl$.

Yngve (V.) [80]. — *U.S. Patents* 2,219,463 (1940) 29 oct., 2,267,777 (1941) 30 déc., 2,307,092 (1943) 5 janv.
Young (C. W.), Kœhler (J. S.), Mc Kinney (D. S.) [41]. — *J. Amer. Chem. Soc.* (1947), **69**, N° 6, 1410-1415. Infrared absorption spectra of tetramethyl compounds.

Zedler (R. J.) [87]. — *Metal and Thermit Corp. New-York, U.S.A.*, (1961), **53**, 7-11. Applications industrielles des dérivés organiques de l'étain en biochimie.
Zeman (W.), Gadermann (E.), Hardebeck (K.) [182]. — *Archiv. für Klinische Medizin., Dtsch.*, (1851), **198**, 713-721. Beitrag zur Genese von Kreislaufregulation störungen. Vergiftung mit Zinnperalkylen.
Zimmermann (W.) [73]. — *Mikrochim. Acta, Autr.* (1943), **31**, 42.

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

INTRODUCTION 17

PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur l'étain et ses dérivés 21

CHAPITRE I

Modes d'obtention de l'étain et de ses dérivés 23

I. — Mode d'obtention de l'étain 23
II. — Mode d'obtention des dérivés minéraux 23
III. — Mode d'obtention des dérivés organiques 25

CHAPITRE II

Propriétés physiques et chimiques de l'étain et de ses dérivés 35

Propriétés physiques. 35

I. — Étain et dérivés minéraux. 35
II. — Dérivés organiques 37

Propriétés chimiques 56

I. — Étain et dérivés minéraux. 56
II. — Dérivés organiques 59

CHAPITRE III

Méthodes de détection et de dosage. 65

I. — Méthodes de détection 65
II. — Méthodes de dosage. 68

CHAPITRE IV

Pages.

Usages industriels 105

Résumé 109

DEUXIÈME PARTIE

Étude de l'action toxique de l'étain et de ses dérivés sur les organismes 111

CHAPITRE I

Toxicité pour les organismes inférieurs 111

I. — Action microbicide 111
II. — Action fongicide 114

CHAPITRE II

Toxicité pour les animaux. 119

I. — Toxicité de l'étain 119
II. — Toxicité des dérivés minéraux de l'étain. 121
III. — Toxicité des dérivés organiques de l'étain 128

CHAPITRE III

Toxicité pour l'homme 158

I. — Toxicité de l'étain et de ses dérivés minéraux 158
II. — Toxicité des dérivés organiques de l'étain 159

CHAPITRE IV

Étude des variations de la composition chimique des milieux biologiques au cours des intoxications 167

I. — Urine. 167
II. — Fécès 168
III. — Sang 168

Résumé 169

TROISIÈME PARTIE

Étude de la localisation de l'étain dans les organismes 171

CHAPITRE I

L'étain normal. 171

I. — L'étain normal chez les animaux 171
II. — L'étain normal chez les hommes 171

CHAPITRE II

Pages.

Localisation de l'étain dans l'organisme au cours des intoxications expérimentales 175

I. — Intoxications par les dérivés minéraux de l'étain 175

II. — Intoxications par les dérivés organiques de l'étain 177

CHAPITRE III

Localisation du radioétain dans l'organisme 179

CHAPITRE IV

Localisation de l'étain dans l'organisme humain à la suite de l'intoxication aiguë 181

Résumé 187

QUATRIÈME PARTIE

Étude expérimentale des effets des dérivés de l'étain sur les principales fonctions physiologiques 189

CHAPITRE I

Fonction digestive 189

CHAPITRE II

Fonction nerveuse 191

CHAPITRE III

Fonction respiratoire 193

CHAPITRE IV

Fonction circulatoire 194

CHAPITRE V

Fonction excrétrice 195

CHAPITRE VI

Fonction motrice 196

Résumé 197

CINQUIÈME PARTIE

Pages.

Étude des effets des dérivés de l'étain sur les cellules et les tissus. 199

Chapitre I

Étude anatomo-pathologique 199

I. — Examen macroscopique 199
II. — Examen microscopique 200

Chapitre II

Étude biochimique 206

I. — Coupes de tissus 206
II. — Organes isolés 210
III. — Organes *in situ*. 211

Résumé 214

Conclusions 216

Bibliographie 223

VU, *le Président de la Thèse :*
Pr. R. TRUHAUT.

VU, *le Doyen de la Faculté*
Pr. G. VALETTE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. ROCHE.

IMPRIMÉ EN FRANCE

1042. — 1962. — Tours Imp. Mame.
Dépôt légal : 2e trimestre 1962.